

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe Maupas »**

Année 2024-2025

N°79

**THÈSE D'EXERCICE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

**LAVEZARD Thomas**

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE**  
**25 octobre 2024**

**Existe-t-il encore un intérêt à la visite médicale en médecine  
générale : l'exemple du marché de l'asthme et de la  
Bronchopneumopathie Chronique Obstructive**

**JURY**

Président : Madame VIAUD-MASSUARD Marie-Claude, Pharmacien, Professeur  
d'université, Faculté de Pharmacie de Tours

Membres : Monsieur BONSANG Hugo, Pharmacien, chef de produit chez les laboratoires Servier  
Madame VERGOTE Jackie, Pharmacien, Maître de conférences de la Faculté de Pharmacie de  
Tours

Madame LAUDE Priscille, Pharmacien, experte en pharmacovigilance pour la société Calypse

**ANNEE : 2024 - 2025**

**Directeur : Pr Denys BRAND**

**Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE**

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie**

## **ENSEIGNANTS**

### **16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

|                     |              |                                                     |
|---------------------|--------------|-----------------------------------------------------|
| ALLARD-VANNIER      | Emilie       | PHARMACIE GALENIQUE                                 |
| ALLOUCHI            | Hassan       | CHIMIE PHYSIQUE                                     |
| BOUDESOCQUE-DELAYE  | Leslie       | PHARMACOGNOSIE                                      |
| BRAND               | Denys        | MICROBIOLOGIE                                       |
| BRAIBANT            | Martine      | MICROBIOLOGIE                                       |
| CHEVALIER           | Stéphane     | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE                    |
| CHOURPA             | Igor         | CHIMIE ANALYTIQUE                                   |
| CLASTRE             | Marc         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| DIMIER-POISSON      | Isabelle     | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI- |
| ENGUEHARD-GUEIFFIER | Cécile       | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                |
| MAHEO               | Karine       | PHYSIOLOGIE                                         |
| MAUPOIL-DAVID       | Veronique    | PHARMACOLOGIE                                       |
| MUNNIER             | Emilie       | PHARMACIE GALENIQUE                                 |
| TAUBER              | Clovis       | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                       |
| VELGE-ROUSSEL       | Florence     | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                             |
| VIAUD-MASSUARD      | Marie-Claude | CHIMIE ORGANIQUE                                    |

### **6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

|           |           |                                                |
|-----------|-----------|------------------------------------------------|
| ANTIER    | Daniel    | PHARMACIE CLINIQUE                             |
| ARLICOT   | Nicolas   | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                  |
| EMOND     | Patrick   | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                  |
| GIRAudeau | Bruno     | SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie |
| LANOTTE   | Phillippe | MICROBIOLOGIE                                  |
| POUPLARD  | Claire    | HEMATOLOGIE                                    |

### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

|          |         |               |
|----------|---------|---------------|
| BARIN    | Francis | MICROBIOLOGIE |
| THIBault | Gilles  | IMMUNOLOGIE   |

### **33 MAITRES DE CONFÉRENCES**

|                         |           |                                                                |
|-------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------|
| AUBREY                  | Nicolas   | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE                               |
| BESSON                  | Pierre    | PHYSIOLOGIE                                                    |
| BIRER-WILLIAMS          | Caroline  | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE                       |
| BONNIER (disponibilité) | Franck    | CHIMIE ANALYTIQUE                                              |
| BORDY                   | Romain    | PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE                                    |
| BOUVIN-PLEY             | Mélanie   | MICROBIOLOGIE                                                  |
| BREDELOUX               | Pierre    | PHARMACOLOGIE                                                  |
| DAVID                   | Stéphanie | PHARMACIE GALENIQUE                                            |
| DEBIERRE-GROCKIEGO      | Françoise | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE |
| DELAYE                  | Pierre-   | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                           |
| DENEVAULT               | Caroline  | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                           |
| DOUZIECH-EYROLLES       | Laurence  | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE              |

Mise à jour - septembre 2024

|              |           |                                                                |
|--------------|-----------|----------------------------------------------------------------|
| DUMAS        | Jean-     | BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE                              |
| GERMON       | Stéphanie | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE |
| GLEVAREC     | Gaëlle    | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE                       |
| HERVE-AUBERT | Katell    | CHIMIE ANALYTIQUE                                              |
| JUSTE        | Matthieu  | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE |
| LAJOIE       | Laurie    | IMMUNOLOGIE                                                    |
| LANOUE       | Arnaud    | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE                       |
| MARC         | Jillian   | BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES                      |
| MAVEL        | Sylvie    | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                           |
| LOUDIN       | Audrey    | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE                       |
| POUPET       | Cyril     | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE                       |
| PASQUALIN    | Côme      | PHARMACOLOGIE                                                  |
| PRIE         | Gildas    | CHIMIE ORGANIQUE                                               |
| SAHLI        | Ramla     | PHARMACOGNOSIE                                                 |
| SIEROCKI     | Pierre    | CHIMIE ORGANIQUE                                               |
| SOUCE        | Martin    | CHIMIE ANALYTIQUE                                              |
| VERCOILLIE   | Johnny    | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                                  |
| VERGER       | Alexis    | PHARMACIE GALENIQUE                                            |
| VERGOTE      | Jackie    | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE              |
| VIERRON      | Emilie    | SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE                 |
| ZHANG        | Bei-Li    | PHARMACOLOGIE                                                  |

#### 1 MAST

|               |          |                  |
|---------------|----------|------------------|
| CAMUS GABRIEL | Mathilde | Filière Officine |
|---------------|----------|------------------|

#### 5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

|                   |           |                                                |
|-------------------|-----------|------------------------------------------------|
| FOUCAULT-FRUCHARD | Laura     | PHARMACIE CLINIQUE                             |
| FOUCAULT          | Amélie    | HEMATOLOGIE                                    |
| MARLET            | Julien    | MICROBIOLOGIE                                  |
| POUPIN            | Pierre    | SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLoGIE |
| VEYRAT DUREBEX    | Charlotte | BIOCHIMIE CLINIQUE                             |

#### 3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

|         |          |                     |
|---------|----------|---------------------|
| BOUIARD | Pierre   | IMMUNOLOGIE         |
| DOUEZ   | Emmanuel | PHARMACIE GALENIQUE |
| TULOUP  | Vianney  | PHARMACIE CLINIQUE  |

#### 1 PRAG

|                 |       |         |
|-----------------|-------|---------|
| WALTERS-GALOPIN | Susan | ANGLAIS |
|-----------------|-------|---------|

#### 1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

|         |         |         |
|---------|---------|---------|
| GERBIER | Soledad | ANGLAIS |
|---------|---------|---------|

#### 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

|          |              |       |
|----------|--------------|-------|
| EPARDAUD | Mathieu      | INRAE |
| MEVELEC  | Marie-Noëlle | INRAE |
| MOIRE    | Nathalie     | INRAE |



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

***Que** les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 25/10/2024

L'étudiant

Thomas Lavezard

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND



# Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers mes co-directeurs de thèse, Monsieur Hugo BONSANG, Pharmacien Chef de Produit, et Madame Jackie Vergote, Maître de conférences de la Faculté de Pharmacie de Tours, pour leur accompagnement et leurs précieux conseils tout au long de ce travail. Leur disponibilité et leur soutien m'ont guidé à chaque étape de cette thèse, et je leur en suis infiniment reconnaissant.

Je remercie également Madame Marie-Claude VIAUD-MASSUARD, Professeur d'université à la Faculté de Pharmacie de Tours qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette soutenance.

Je remercie également Madame Priscille LAUDE, Pharmacienne en Pharmacovigilance, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury.

Je remercie aussi ma famille, en particulier mes parents et ma sœur, pour leur amour, leur patience et leur soutien indéfectible tout au long de ces années. Leur présence à mes côtés a été une source constante de motivation et de réconfort.

Merci aux membres de ma famille présents ce jour, Mamie, Papi, Cathy, Sylvain, Olive, Do, Antonin, Lili-Rose, Gabin, Marie-Caroline et Antoine pour tous les moments déjà vécus ensemble, et ceux qu'ils restent à vivre. Ainsi qu'à tous ceux qui ne sont pas présents physiquement, mais qui sont présents dans mon cœur, notamment Franck, Isa, Théo, Simon et tant d'autres.

Merci à Lucile, ta présence, ton amour et ton soutien m'ont aidé à chaque étape de cette thèse avec sérénité et force. Merci pour tes encouragements qui ont illuminé mes journées. Cette thèse est autant le fruit de mon travail que le reflet de ta bienveillance et de ta confiance en moi. Je te dédie une part de ce travail, avec toute ma gratitude et mon amour.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers tous les amis rencontrés au cours de cette belle aventure, ainsi qu'à ceux qui étaient déjà présents et qui sont restés à mes côtés, notamment Thibault, Tarek, Romain, Noémie, Solène, Quentin, Léa, Priscille, Coralie, Aloïs, Jonathan, Anthony, Simon, Thibault, Martin, Rémi, Emilien, Jeremy, Antoine, et tant d'autres qui me pardonneront j'espère de ne pas avoir été exhaustif.

Merci à tous.

# Table des matières

|                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Partie 1 : L'appareil respiratoire, l'asthme et la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive.....</b> | <b>10</b> |
| <b>I. Introduction.....</b>                                                                              | <b>10</b> |
| <b>II. Anatomie de l'appareil respiratoire .....</b>                                                     | <b>11</b> |
| A. Introduction.....                                                                                     | 11        |
| B. Les voies aériennes supérieures .....                                                                 | 12        |
| 1) Les cavités naso-sinusiennes.....                                                                     | 12        |
| 2) Le pharynx .....                                                                                      | 13        |
| 3) Le larynx .....                                                                                       | 13        |
| C. Les voies aériennes inférieures .....                                                                 | 15        |
| 1) La trachée .....                                                                                      | 15        |
| 2) L'arbre bronchique .....                                                                              | 16        |
| 3) Les poumons .....                                                                                     | 17        |
| D. Les trois processus de la respiration .....                                                           | 19        |
| 1) La ventilation pulmonaire.....                                                                        | 20        |
| 2) La respiration externe .....                                                                          | 21        |
| 3) La respiration interne .....                                                                          | 21        |
| 4) La régulation de la respiration .....                                                                 | 21        |
| <b>III. L'asthme .....</b>                                                                               | <b>22</b> |
| A. Épidémiologie.....                                                                                    | 22        |
| B. Définition et physiopathologie .....                                                                  | 23        |
| C. Diagnostic.....                                                                                       | 26        |
| 1) L'historique médical du patient .....                                                                 | 26        |
| 2) L'examen physique .....                                                                               | 27        |
| 3) Les Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) .....                                             | 27        |
| 4) Les examens complémentaires .....                                                                     | 29        |
| D. Prise en charge .....                                                                                 | 30        |
| 1) Défis et objectifs de la prise en charge.....                                                         | 30        |
| 2) Contexte de la prise en charge.....                                                                   | 32        |
| 3) Les recommandations .....                                                                             | 32        |
| 4) Les traitements en médecine générale.....                                                             | 37        |
| i. Les bronchodilatateurs $\beta_2$ -agonistes à courte durée d'action inhalés.....                      | 38        |
| ii. Les bronchodilatateurs $\beta_2$ -agonistes à longue durée d'action inhalés.....                     | 38        |
| iii. Les corticostéroïdes inhalés.....                                                                   | 39        |
| iv. Les associations CSI/LABA inhalées .....                                                             | 39        |
| v. Les associations CSI/LABA/LAMA inhalées .....                                                         | 40        |
| E. Évaluation de l'asthme .....                                                                          | 40        |
| <b>IV. La Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) .....</b>                                     | <b>44</b> |
| A. Épidémiologie.....                                                                                    | 44        |
| B. Définition et physiopathologie .....                                                                  | 44        |
| C. Diagnostic.....                                                                                       | 46        |
| 1) L'historique médical du patient .....                                                                 | 46        |
| 2) L'examen physique .....                                                                               | 47        |
| 3) Les Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) .....                                             | 47        |
| 4) Les examens complémentaires .....                                                                     | 48        |
| D. Prise en charge .....                                                                                 | 48        |
| 1) Défis et objectifs de la prise en charge.....                                                         | 48        |
| 2) Contexte de la prise en charge.....                                                                   | 49        |
| 3) Les recommandations .....                                                                             | 49        |
| 4) Les traitements .....                                                                                 | 52        |
| i. Les bronchodilatateurs anticholinergiques à courte durée d'action inhalés.....                        | 52        |

|                                                                                                                  |                                                                                                                 |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| ii.                                                                                                              | Les bronchodilatateurs anticholinergiques à longue durée d'action inhalés .....                                 | 53        |
| iii.                                                                                                             | Les bronchodilatateurs $\beta_2$ -agonistes à longue durée d'action inhalés .....                               | 53        |
| iv.                                                                                                              | Les associations LABA/LAMA inhalées .....                                                                       | 53        |
| v.                                                                                                               | Les associations CSI/LABA/LAMA inhalées .....                                                                   | 54        |
| E.                                                                                                               | Évaluation de la BPCO .....                                                                                     | 54        |
| <b>Partie 2 : La visite médicale en médecine générale : l'exemple des marchés de l'asthme et de la BPCO.....</b> |                                                                                                                 | <b>57</b> |
| <b>I.</b>                                                                                                        | <b>Histoire de la promotion du médicament en France .....</b>                                                   | <b>57</b> |
| A.                                                                                                               | Introduction.....                                                                                               | 57        |
| B.                                                                                                               | Les prémices de la promotion du médicament .....                                                                | 58        |
| C.                                                                                                               | L'essor de la visite médicale .....                                                                             | 59        |
| D.                                                                                                               | La visite médicale en médecine générale se réinvente .....                                                      | 61        |
| E.                                                                                                               | La visite médicale face à l'essor du digital .....                                                              | 63        |
| <b>II.</b>                                                                                                       | <b>La visite médicale dans le domaine du respiratoire.....</b>                                                  | <b>64</b> |
| A.                                                                                                               | Le marché du respiratoire en médecine générale .....                                                            | 64        |
| 1)                                                                                                               | Le marché des CSI/LABA inhalées .....                                                                           | 64        |
| 2)                                                                                                               | Le marché des LABA/LAMA inhalées.....                                                                           | 66        |
| 3)                                                                                                               | Le marché des CSI/LABA/LAMA ou triples thérapies inhalées .....                                                 | 66        |
| B.                                                                                                               | La promotion mise en place par les laboratoires .....                                                           | 67        |
| 1)                                                                                                               | La visite médicale .....                                                                                        | 67        |
| 2)                                                                                                               | Les congrès .....                                                                                               | 68        |
| 3)                                                                                                               | Les réunions professionnelles (RP) .....                                                                        | 69        |
| 4)                                                                                                               | Les outils digitaux .....                                                                                       | 69        |
| <b>III.</b>                                                                                                      | <b>Intérêts et limites de la visite médicale .....</b>                                                          | <b>70</b> |
| A.                                                                                                               | Intérêts pour les médecins .....                                                                                | 70        |
| B.                                                                                                               | Intérêts pour les patients.....                                                                                 | 73        |
| C.                                                                                                               | Intérêts pour les pharmaciens d'officine .....                                                                  | 75        |
| D.                                                                                                               | Intérêts pour l'industrie pharmaceutique.....                                                                   | 75        |
| E.                                                                                                               | Les limites de la visite médicale.....                                                                          | 78        |
| <b>IV.</b>                                                                                                       | <b>La visite médicale dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive : recommandations .....</b> | <b>81</b> |
| <b>V.</b>                                                                                                        | <b>Conclusion .....</b>                                                                                         | <b>84</b> |

# Liste des abréviations

ACQ : Asthma Control Questionnaire  
ACT : Asthma Control Test  
Ag : Antigène  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé  
AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire  
ATAQ : Asthma Therapy Assessment Questionnaire  
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive  
CAT : COPD Assessment Test  
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé  
CO<sub>2</sub> : Dioxyde de carbone  
CSI : Corticostéroïdes inhalés  
CV : Capacité Vitale  
DEM : Débits Expiratoires Moyens  
DEP : Débit Expiratoire de Pointe  
DU : Diplômes Universitaires  
EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires  
GINA : Global Initiative for Asthma  
HAS : Haute Autorité de santé  
IgE : Immunoglobuline E  
LABA : Long Acting  $\beta_2$ -agonist =  $\beta_2$ -agoniste à longue durée d'action  
LAMA : Long Acting Muscarinic Antagonist = Antagoniste muscarinique à longue durée d'action  
LEEM : Les Entreprises du Médicament  
MART : Maintenance And Reliever Treatment = stratégie de traitement de fond et de secours  
mMRC : modified Médical Research Council  
O<sub>2</sub> : Oxygène  
pH : potentiel hydrogène  
PNE : Polynucléaires éosinophiles  
RP : Réunion Professionnelle  
SABA : Short Acting  $\beta_2$ -agonist =  $\beta_2$ -agoniste à courte durée d'action  
SAMA : Short Acting Muscarinic Antagonist = anticholinergiques à courte durée d'action  
SGRQ : Saint George's Respiratory Questionnaire  
SP2A : Société Pédiatrique de Pneumologie et Allergologie  
SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française  
VC : Volume Courant  
VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde  
VR : Volume résiduel  
VRE : Volume de Réserve Expiratoire  
VRI : Volume de Réserve Inspiratoire

# Liste des Figures

|                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Les voies aérodigestives supérieures (2). .....                                                                                                                                                                                                                     | 12 |
| Figure 2 : Le carrefour aéro-digestif (2).....                                                                                                                                                                                                                                 | 14 |
| Figure 3 : Histologie de la trachée (5).....                                                                                                                                                                                                                                   | 16 |
| Figure 4 : Vue schématique des voies aériennes inférieures (à gauche) et des terminaisons<br>alvéolaires (à droite) (6). .....                                                                                                                                                 | 17 |
| Figure 5 : Les poumons. Atlas d'anatomie humaine 2004 (7). .....                                                                                                                                                                                                               | 19 |
| Figure 6 : Volumes et capacités pulmonaires (19). .....                                                                                                                                                                                                                        | 28 |
| Figure 7 : Le cycle de la prise en charge de l'asthme. Adapté de GINA 2023 (13). .....                                                                                                                                                                                         | 31 |
| Figure 8 : Stratégie de prise en charge de l'asthme par la Société de Pneumologie de Langue<br>Française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A) (20). .                                                                                     | 34 |
| Figure 9 : Stratégie de prise en charge de l'asthme. Adapté des recommandations GINA (13).<br>.....                                                                                                                                                                            | 36 |
| Figure 10 : Test de contrôle de l'asthme. Adapté de Development of the asthma control test:<br>A survey for assessing asthma control (45). .....                                                                                                                               | 42 |
| Figure 11 : Algorithme décisionnel une fois le diagnostic de BPCO établi. Adapté de<br>« Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de BPCO en état stable.<br>Position de la Société de pneumologie de langue française. Actualisation 2021 » (64). ..... | 51 |
| Figure 12 : Échelle mMRC (modified Medical Research Council). .....                                                                                                                                                                                                            | 54 |
| Figure 13 : Questionnaire CAT. Adapté de Development and first validation of the COPD<br>Assessment Test (74). .....                                                                                                                                                           | 55 |
| Figure 14 : Évolution des parts de marché des principaux CSI/LABA entre décembre 2022 et<br>décembre 2023. ....                                                                                                                                                                | 65 |
| Figure 15 : Évolution des parts de marché des LABA/LAMA entre décembre 2022 et<br>décembre 2023. ....                                                                                                                                                                          | 66 |
| Figure 16 : Évolution des parts de marché des triples thérapies entre décembre 2022 et<br>décembre 2023. ....                                                                                                                                                                  | 67 |
| Figure 17 : Principales sources d'information des médecins libéraux (99). .....                                                                                                                                                                                                | 72 |
| Figure 18 : Matrice d'évaluation de l'efficacité des canaux de communication (104). .....                                                                                                                                                                                      | 76 |
| Figure 19 : Perception de la qualité et de l'utilité de l'information promotionnelle selon<br>différents critères d'appréciation par les professionnels et les étudiants (102). .....                                                                                          | 77 |
| Figure 20 : Crédibilité perçue des différentes sources d'information des médecins généralistes<br>en 2009 (102). .....                                                                                                                                                         | 79 |
| Figure 21 : Perception de l'influence des contacts avec les RP par les professionnels en<br>exercice (102). .....                                                                                                                                                              | 80 |

# **Partie 1 : L'appareil respiratoire, l'asthme et la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive**

## **I. Introduction**

L'asthme et la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) sont des affections pulmonaires chroniques parmi les plus communes dans le monde. Certains symptômes sont semblables à ces deux maladies, en particulier la difficulté à respirer ou la toux persistante, mais elles possèdent aussi de nombreuses différences, notamment sur les causes d'apparition de ces maladies. Celles-ci sont aussi reconnues pour leur impact fort sur la qualité de vie des patients, ainsi que sur les conséquences qu'elles ont sur la santé publique avec des taux de sous-diagnostic important. Pourtant, il existe de nombreux traitements commercialisés par les laboratoires pharmaceutiques aujourd'hui qui permettent aux patients de mieux vivre leur pathologie. L'industrie pharmaceutique continue d'innover en cherchant à apporter de nouveaux traitements plus efficaces et plus faciles à maîtriser par les patients. Ces traitements sont majoritairement prescrits par les médecins généralistes, piliers du parcours de soins coordonnés français.

Ainsi, en prenant l'exemple de ces deux maladies, existe-t-il encore un intérêt à la visite médicale en médecine générale afin que ces derniers puissent continuer à se former sur ces nouvelles options thérapeutiques ?

La question est légitime, car depuis quelques années, les laboratoires pharmaceutiques ont nettement réduit la voilure de leur force de vente, notamment dans le domaine de la médecine générale. Plusieurs raisons expliquent cela, l'une d'entre elles étant le fait que les laboratoires pharmaceutiques semblent se tourner progressivement vers des traitements de plus en plus innovants dans des maladies rares. Ces entreprises ont ainsi entamé des stratégies de rationalisation des portefeuilles en se concentrant sur les aires thérapeutiques à haut potentiel de croissance comme l'oncologie, l'hématologie et la virologie. Ces médicaments sont bien souvent réservés à un usage hospitalier ou nécessitent du moins une primo-prescription dans un établissement de santé. Les médecins généralistes qui étaient auparavant la cible principale des entreprises pharmaceutiques le sont ainsi de moins en moins.

Mais du point de vue des médecins généralistes, des patients ou encore des pharmaciens d'officine, quel est l'impact de cette diminution du nombre de visiteurs médicaux ? Cela a-t-il un impact négatif sur la formation continue et sur la prise en charge ? Ou est-ce que la conjoncture dans laquelle se trouve les médecins, avec toujours plus de patients à soigner, et toujours moins de temps à leur accorder ne leur permet tout simplement plus de recevoir les visiteurs médicaux ?

Pour répondre à ces questions, il convient d'abord d'étudier l'histoire de la promotion du médicament, de sa naissance à sa refonte ces dernières années. Puis, en prenant comme exemple le marché de l'asthme et de la BPCO, qui reste l'un des derniers domaines où la visite médicale en ville est encore présente, avec certaines entreprises qui continuent d'investir et d'autres qui se désinvestissent complètement.

Il sera ensuite important de s'intéresser aux actions mises en place aujourd'hui par l'industrie pharmaceutique pour promouvoir leurs médicaments. Et quels sont les impacts de cette promotion sur la formation continue des professionnels de santé, sur la prise en charge des patients, et sur les nouveaux acteurs qui se développent dans le parcours de soin des patients ayant une de ces pathologies respiratoires.

## **II. Anatomie de l'appareil respiratoire**

### **A. Introduction**

L'appareil respiratoire est constitué d'un ensemble d'organes et de tissus qui participent à la respiration, c'est-à-dire aux échanges d'oxygène ( $O_2$ ) et de dioxyde de carbone ( $CO_2$ ) entre les cellules du corps humain et l'environnement extérieur.

L'appareil respiratoire est ainsi composé de voies respiratoires qui permettent les échanges entre l'atmosphère et les poumons (1). Les voies respiratoires supérieures et les voies respiratoires inférieures sont schématisées sur la figure 1.

Les voies aériennes supérieures désignent les organes allant de la cavité nasale jusqu'à la trachée. Elles comprennent donc :

- Les cavités naso-sinusiennes,
- Le pharynx,
- Le larynx.

Quant aux voies aériennes inférieures, elles sont composées de :

- La trachée,
- Les bronches souches,
- Les bronches lobaires,
- Les bronches segmentaires et sous-segmentaires.

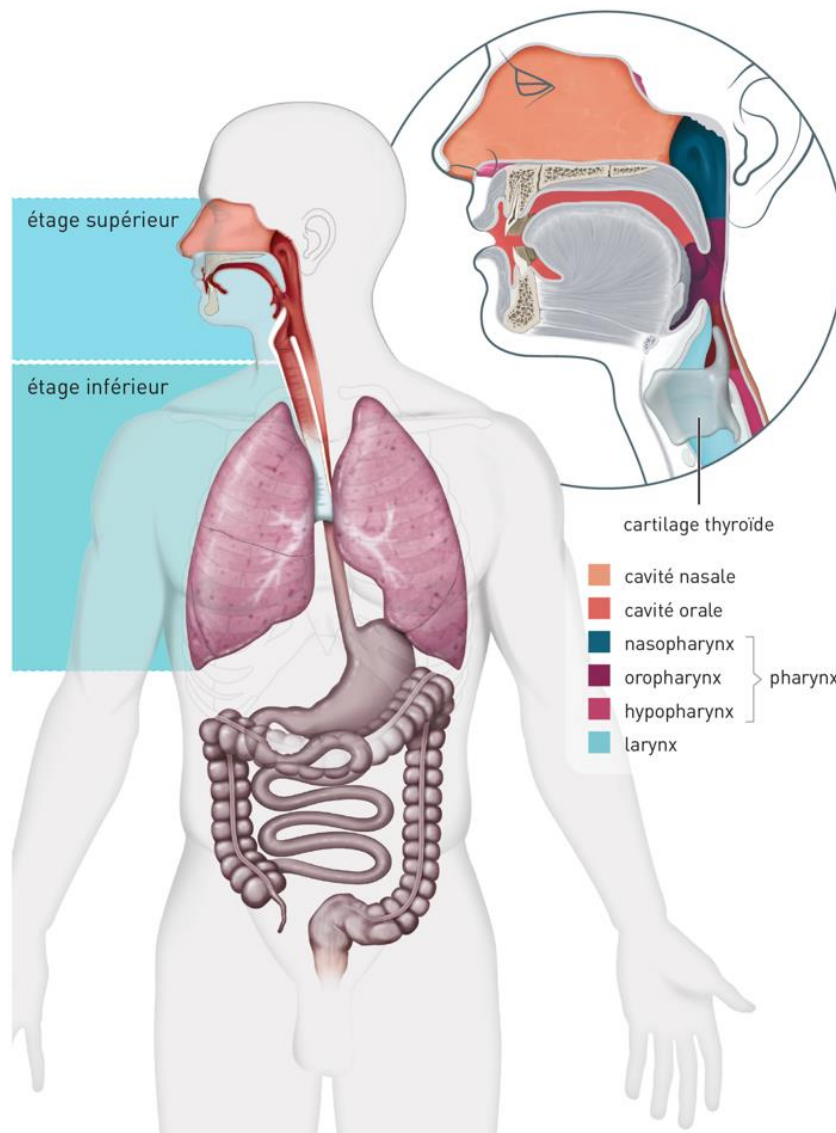


Figure 1 : Les voies aérodigestives supérieures (2).

## B. Les voies aériennes supérieures

### 1) Les cavités naso-sinusiennes

Avant d'arriver aux poumons, l'air pénètre par les voies aériennes supérieures par les cavités naso-sinusiennes. Ces cavités possèdent des fonctions de ventilation, de sécrétion, d'olfaction et de défense. Pour cela, elles sont recouvertes d'une muqueuse elle-même bordée par un épithélium respiratoire (3). Un épithélium est un tissu non vascularisé constitué de cellules juxtaposées et possédant des fonctions de revêtement ou de sécrétion.

Les cavités naso-sinusiennes commencent par le nez qui est séparé d'un point de vue anatomique en composants externes et internes. La partie externe est visible et proéminente, et formée d'un cadre osseux composé du maxillaire, des os frontaux et nasaux, ainsi que d'un

cadre cartilagineux qui lui confère sa flexibilité externe. Les principales fonctions du nez sont de réchauffer et d'humidifier l'air, de détecter les odeurs en suspension, et de modifier la prononciation (1).

La partie interne du nez relie la partie externe à l'avant et au pharynx à l'arrière. C'est une cavité importante, délimitée par les os du crâne et du visage. Les sinus paranasaux, quant à eux, servent à alléger le poids de la tête et agissent comme des chambres de résonance pour le son. Ces sinus sont revêtus de muqueuses qui produisent du mucus pour lubrifier les voies respiratoires supérieures et piéger les particules de poussière, tandis que des cils dirigent ces particules vers le pharynx où elles seront avalées ou expectorées. Les canaux des quatre sinus paranasaux s'ouvrent dans la partie interne du nez pour faciliter le drainage du mucus. L'air se réchauffe lors de son passage par les voies nasales. La respiration par le nez est physiologique sauf en cas de respiration forcée, où la bouche est également utilisée, ce qui permet un réchauffement et une humidification accrue de l'air (1).

## **2) Le pharynx**

À la suite des cavités nasales se trouve le pharynx qui relie ces cavités au larynx et la cavité orale à l'œsophage. Il est divisé en trois segments, le nasopharynx, l'oropharynx et le laryngopharynx. Le nasopharynx se situe au-dessus du palais mou. Il s'ouvre dans les fosses nasales et communique avec l'oreille moyenne par le biais de la trompe d'Eustache. Celle-ci permet d'équilibrer la pression entre l'oreille moyenne et l'oreille externe.

Quant à l'oropharynx, il s'étend du palais mou et se prolonge jusqu'au nasopharynx. Il s'ouvre dans la cavité buccale, servant de passage aux aliments et à l'air. De plus, l'oropharynx fait partie intégrante du système digestif et participe directement à la déglutition. Il contient également les amygdales, des masses de tissu lymphoïde contribuant à la protection contre les agents pathogènes.

En ce qui concerne le laryngopharynx, il assure à la fois des fonctions respiratoires et digestives. À sa partie inférieure, il se connecte à l'œsophage en arrière et s'ouvre dans le larynx en avant. Lors de la déglutition, le larynx se soulève, permettant à l'épiglotte de fermer l'accès au larynx et aux voies respiratoires, obligeant ainsi les aliments avalés à emprunter la voie menant à l'œsophage (1).

## **3) Le larynx**

Enfin, comme représenté dans la figure 2, le larynx relie le pharynx aux voies aériennes inférieures qui commencent par la trachée. Il est situé sous l'épiglotte et le pharynx. Il est composé de plusieurs morceaux de cartilage : l'épiglotte, le cartilage thyroïde, le cartilage cricoïde et les cartilages aryénoïdes maintenus ensemble par des ligaments (4). Le larynx abrite aussi les plis vocaux, c'est-à-dire les cordes vocales. Elles sont formées de couches pliées de muqueuses laryngées et sont responsables de la production du son, du volume et de la résonance.

Le mouvement de l'air à travers les cordes vocales, contrôlé par la contraction et la relaxation des muscles attachés au larynx, fait vibrer les cordes vocales, produisant ainsi du son. C'est la phonation. Le mouvement ascendant du larynx pendant la déglutition empêche le passage des aliments dans la trachée. De plus, les humains possèdent un réflexe de toux protecteur qui peut expulser les corps étrangers entrant dans la trachée vers l'extérieur (1).

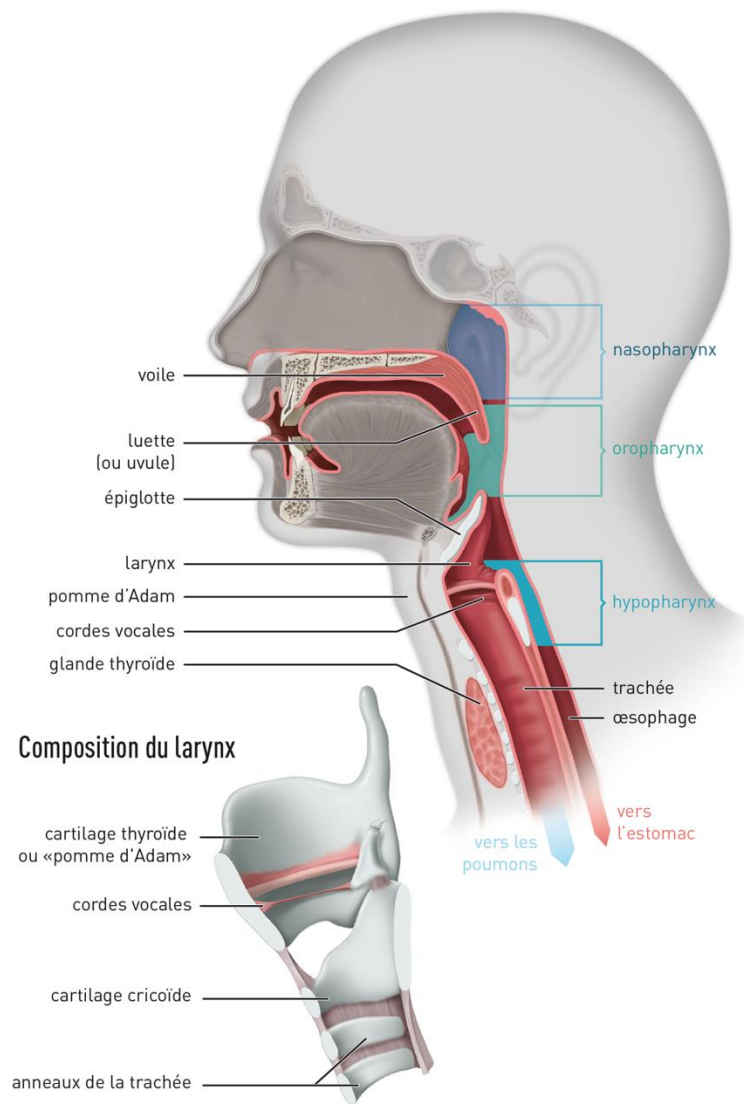


Figure 2 : Le carrefour aéro-digestif (2).

## C. Les voies aériennes inférieures

### 1) La trachée

Les voies aériennes inférieures débutent par la trachée. Cette dernière peut être attribuée en fonction des sources aux voies aériennes supérieures ou inférieures, car elle fait le lien entre ces voies, mais elles seront ici attribuées au commencement des voies aériennes inférieures.

La trachée mesure environ 10 cm de long et 2 cm de diamètre. Elle s'étend du larynx jusqu'au médiastin (cavité délimitée par les poumons qui contient le cœur, la trachée, les bronches souches, les vaisseaux et les nerfs), et donne naissance aux bronches souches dans le médiastin. La paroi de la trachée est composée de quatre couches schématisées sur la figure 3 :

- Une muqueuse constituée d'un épithélium simple, de cellules caliciformes, d'un tissu conjonctif et de vaisseaux sous-jacents.
- Une sous-muqueuse, contenant des fibres élastiques qui lui donnent une flexibilité utile pour la respiration. En effet, la trachée s'agrandit au moment de l'inspiration et se rétrécit au moment de l'expiration. La sous-muqueuse est aussi composée de fibroblastes qui synthétisent du collagène et de l'élastine, de leucocytes, et de glandes séromuqueuses qui libèrent du mucus dans la trachée.
- Du cartilage hyalin formé de 15 à 20 anneaux de cartilage en forme de fer à cheval empilés les uns sur les autres et séparés par une petite quantité de tissu conjonctif épais. Ces anneaux permettent la flexibilité au moment de la respiration, et sont refermés par le muscle trachéal à l'arrière. Ce muscle permet de modifier le diamètre de la trachée et de se contracter afin d'expulser les poussières ou les particules pour éviter qu'elles descendent dans la trachée.
- De l'adventice : une couche de tissu conjonctif qui attache la trachée à l'œsophage.

Ainsi, la trachée possède une couche interne de revêtement d'épithélium cilié qui piège et transporte les particules vers le haut. La couche sous-muqueuse contient des cellules sécrétrices de mucus, qui contribuent à la fonction protectrice de la trachée en piégeant les poussières non éliminées dans les voies respiratoires supérieures (1,5).

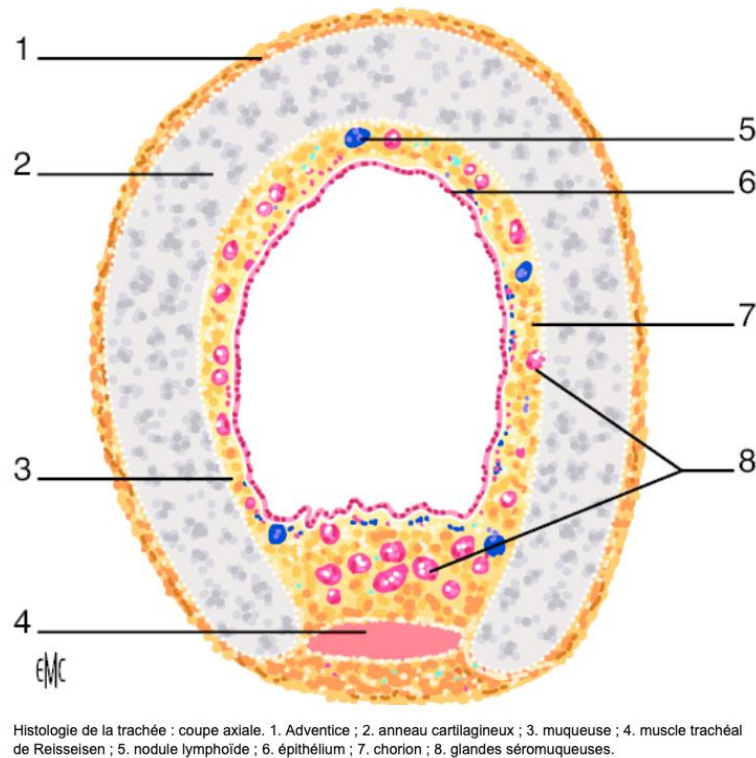


Figure 3 : Histologie de la trachée (5).

## 2) L'arbre bronchique

L'arbre bronchique représenté sur la figure 4 est la dernière partie de l'arbre respiratoire. Il achemine l'air de la trachée vers les alvéoles pulmonaires, situées au sein du parenchyme pulmonaire où ont lieu les échanges gazeux.

La trachée se divise en bronches souches ou bronches principales gauche et droite qui entrent dans le tiers supérieur du poumon par le hile. Après quelques centimètres à l'intérieur du poumon, chaque bronche souche se divise en bronches lobaires, ou bronches secondaires, qui pénètrent dans chacun des lobes pulmonaires. Les bronches lobaires se subdivisent à leur tour en bronches segmentaires, ou bronches tertiaires, qui se ramifient en branches de plus en plus petites, formant ainsi l'arbre bronchique.

Les plus petites ramifications de l'arbre bronchique sont appelées les bronchioles. Chaque bronchiole pénètre dans un lobule pulmonaire, qui est l'unité fonctionnelle du poumon, et donne naissance aux bronchioles terminales, puis aux bronchioles respiratoires. Les bronchioles respiratoires se prolongent ensuite par un dernier segment, les canaux alvéolaires, qui présentent des dilatations : les sacs alvéolaires. Chaque sac alvéolaire est constitué de nombreux renflements remplis d'air, les alvéoles pulmonaires (1).

Les alvéoles représentent la plus grande partie des poumons, il y a environ 300 millions d'alvéoles pulmonaires. Ce sont elles qui permettent les échanges de gaz.

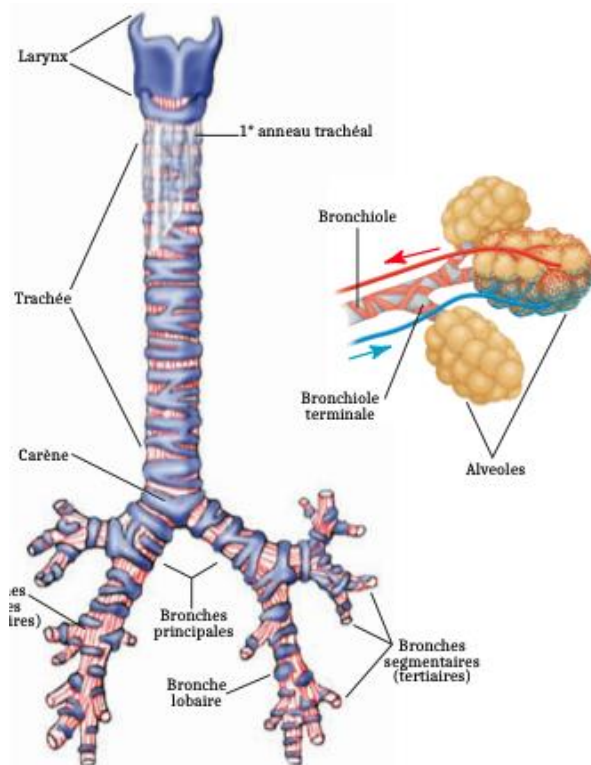


Figure 4 : Vue schématique des voies aériennes inférieures (à gauche) et des terminaisons alvéolaires (à droite) (6).

### 3) Les poumons

Les poumons sont des organes volumineux qui occupent la cavité thoracique. Anatomiquement, les poumons sont séparés l'un de l'autre par le médiastin, où se situe le cœur. Ils sont composés d'une partie supérieure, l'apex du poumon, et d'une partie inférieure, la base, qui repose sur le diaphragme. Ils sont représentés sur la figure 5.

Chaque poumon est composé de lobes. Le poumon droit possède trois lobes, les lobes supérieur, moyen et inférieur ; tandis que le poumon gauche possède deux lobes, les lobes supérieur et inférieur. Chaque lobe se subdivise à son tour en segments pulmonaires distincts. Les segments pulmonaires adoptent une forme pyramidale, avec leur sommet dirigé vers le hile du poumon, car chaque bronche segmentaire pénètre par le sommet de ces pyramides. Chaque segment possède son propre réseau vasculaire, comprenant une artère, une veine et une bronche segmentaire dédiées. Le poumon droit est généralement composé de 10 segments, tandis que ce nombre varie généralement entre 8 et 9 pour le poumon gauche, selon une particularité anatomique propre à chaque individu.

Les segments se divisent ensuite en lobules. Chaque lobule est entouré de tissu conjonctif contenant une branche d'une bronchiole terminale, une artériole, une veinule et un vaisseau lymphatique. Les bronchioles terminales continuent de se diviser pour former des bronchioles respiratoires et des canaux alvéolaires qui conduisent aux alvéoles (1).

Les poumons sont recouverts par la plèvre, une membrane séreuse composée de deux feuillets :

- Le feuillet viscéral qui recouvre le poumon,
- Le feuillet pariétal qui tapisse la paroi thoracique et la face supérieure du diaphragme et qui se poursuit entre le poumon et le cœur où il permet de séparer les 2 organes afin de les protéger. En effet, les poumons changent de volume à chaque inspiration/expiration et le cœur se contracte environ 1 fois par seconde induisant des frottements qui pourraient les endommager. Ce feuillet couvre les faces latérales du médiastin et enveloppe le hile du poumon.

Entre les deux feuillets se trouve un petit espace appelé la cavité pleurale ou espace pleural. Cet espace est rempli de liquide pleural, une sécrétion séreuse lubrifiante produite par les feuillets et qui remplit la cavité pleurale. Il a pour rôle de réduire la friction des poumons contre la paroi thoracique pendant la respiration. Les feuillets peuvent alors glisser facilement l'un sur l'autre tout en gardant une tension superficielle élevée qui les maintient collés et résiste à leur séparation. Pendant la respiration, le poumon est entraîné avec la cage thoracique lorsque celle-ci augmente ou diminue son volume. Quand la cage thoracique gonfle, le feuillet pariétal est entraîné avec la cage thoracique et le feuillet viscéral, collé au poumon, va attirer les poumons vers la cage thoracique, ce qui augmente le volume pulmonaire (1).

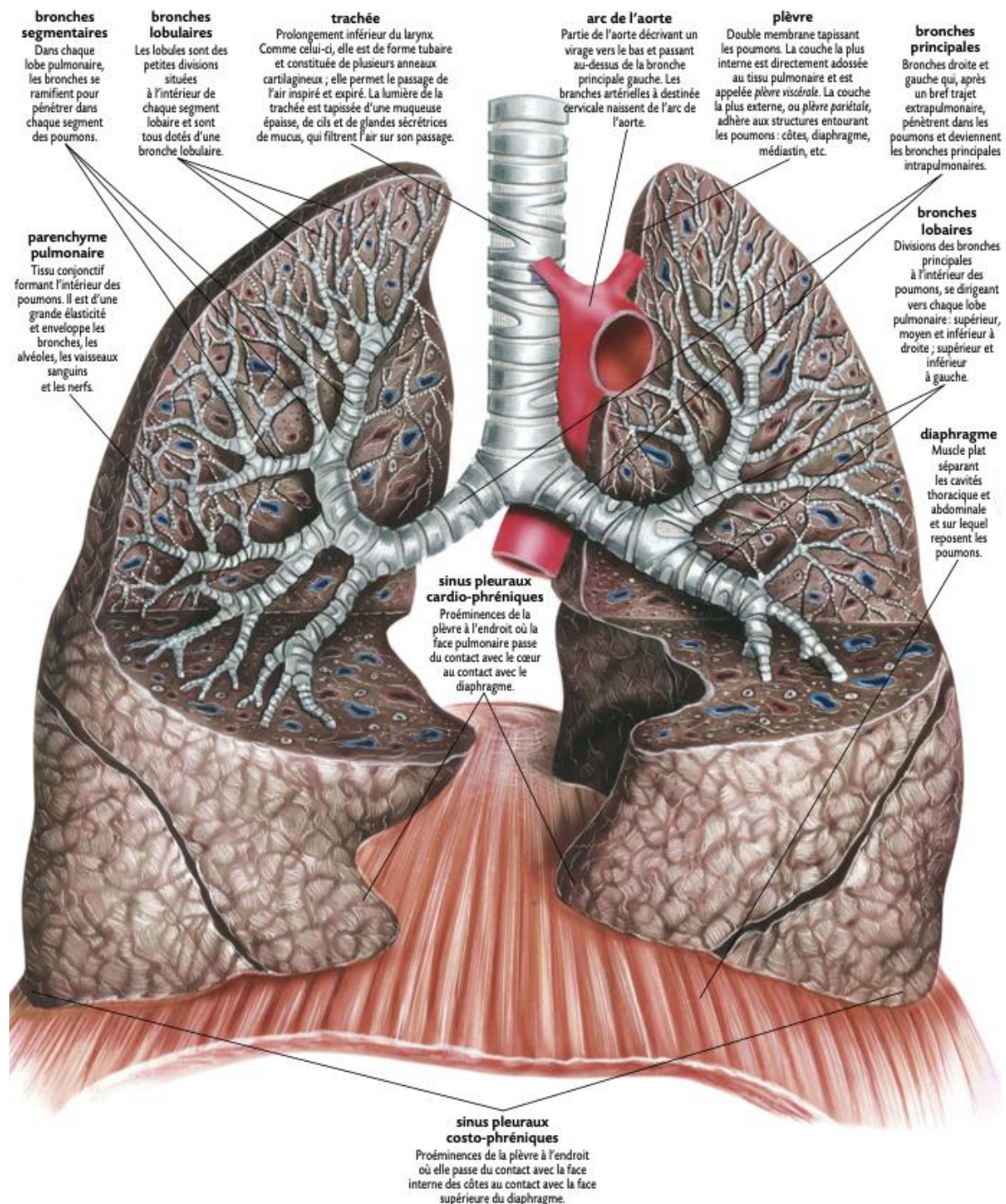


Figure 5 : Les poumons. *Atlas d'anatomie humaine 2004* (7).

## D. Les trois processus de la respiration

Les échanges gazeux nécessitent trois processus pour se faire : la ventilation pulmonaire, la respiration externe qui fait référence à l'échange gazeux entre les alvéoles et le sang, et la respiration interne qui fait référence à l'échange gazeux entre le sang dans les capillaires et les cellules du corps (1).

### **1) La ventilation pulmonaire**

La ventilation pulmonaire implique l'inspiration et l'expiration, ainsi que le mouvement de l'air de l'atmosphère vers les alvéoles. Ce processus se produit en raison de changements de pression à l'intérieur des poumons créés par des changements de taille de la cavité thoracique.

L'inspiration se produit lorsque la capacité de la cavité thoracique est augmentée et que les poumons se dilatent. La cavité thoracique s'agrandit à la suite du mouvement des muscles impliqués dans l'inspiration, à savoir le diaphragme et les muscles intercostaux externes. Le diaphragme se contracte et s'aplatit, descendant d'environ 1 cm lors d'une respiration normale et calme, créant ainsi une différence de pression (par rapport à la pression atmosphérique) à l'intérieur de la cavité thoracique. Les muscles intercostaux externes se contractent, élevant les côtes et augmentant davantage la différence de pression dans la cavité thoracique. Cela entraîne les feuillets de la plèvre et donc les poumons vers l'extérieur, établissant une différence de pression négative entre les espaces alvéolaires dans les poumons et l'atmosphère.

L'air va s'écouler d'une zone de pression plus élevée vers une zone de pression plus basse, il se dirige donc vers les poumons et l'inspiration se produit. Pendant la respiration calme, l'expiration est passive et implique un retour élastique des poumons, forçant l'air à sortir. L'expiration calme implique également d'inverser la différence de pression créée pendant l'inspiration par la relaxation des muscles impliqués dans l'inspiration. Elle ne dépend pas de l'activité musculaire, c'est donc une action passive dépendante de la tension de rappel de la cage thoracique.

L'expiration forcée implique d'autres muscles de la cavité thoracique. Ceux-ci comprennent les muscles intercostaux internes, qui se contractent en relevant davantage les côtes, tandis que les muscles attachés au sternum élèvent ce dernier. Le résultat est un plus grand changement de pression, aspirant plus d'air dans les poumons. Pendant la respiration forcée, l'expiration devient également active et implique les muscles de l'abdomen et les muscles intercostaux internes. La contraction des muscles abdominaux force les organes de l'abdomen contre le diaphragme, augmentant sa forme en dôme, tandis que les muscles intercostaux internes se contractent, abaissant la cage thoracique. Le résultat est une augmentation de la pression à l'intérieur des poumons, forçant l'air à sortir.

Le mouvement de l'air est également influencé par la tension superficielle du liquide alvéolaire, la compliance pulmonaire et la résistance des voies respiratoires. Les alvéoles sont remplies d'air, mais sont revêtues de liquide produit par les cellules de type II, créant une tension entre l'air et le liquide, qui tire effectivement chaque alvéole vers l'intérieur. Cet effort de traction vers l'intérieur est en partie responsable du rappel des poumons. La pression est surmontée pendant l'inspiration grâce à la traction vers l'extérieur de la cavité thoracique (1).

## **2) La respiration externe**

La respiration externe représente l'échange de gaz entre les alvéoles et le sang par les capillaires pulmonaires. L'oxygène passe des alvéoles au sang, et le dioxyde de carbone du sang aux alvéoles. Cette respiration permet la conversion du sang désoxygéné en provenance du cœur en sang oxygéné qui repart vers le cœur. Le dioxyde de carbone, lui, fait le chemin inverse. Ces deux gaz se déplacent par diffusion selon un gradient de pression, de la zone de pression la plus élevée vers la zone de pression la plus faible (8).

## **3) La respiration interne**

La respiration interne, ou respiration tissulaire, représente l'échange d'oxygène et de dioxyde de carbone entre les capillaires sanguins et les cellules des tissus de l'ensemble du corps. L'oxygène passe des capillaires aux tissus afin de les oxygéner, et le dioxyde de carbone, déchet du métabolisme cellulaire, des tissus aux capillaires afin d'être renvoyé aux poumons où il sera expulsé par respiration externe. De la même manière que pour la respiration externe, ces gaz diffusent selon un gradient de pression, de la zone de pression la plus élevée vers la zone de pression la plus faible (8).

## **4) La régulation de la respiration**

La respiration est régulée de plusieurs manières. La régulation est d'abord nerveuse avec l'intervention du centre respiratoire situé dans le tronc cérébral, et plus précisément dans la moelle allongée et le pont de Varole. En effet, comme décrit précédemment, les mouvements d'air dans et hors des poumons nécessitent un changement de pression dans la cavité thoracique. Ce changement de pression est provoqué par des influx nerveux transmis par le centre respiratoire, qui vont entraîner par la suite la contraction et la relaxation des muscles respiratoires.

Plus précisément, le centre respiratoire est composé d'un groupe de neurones dispersés en trois régions :

- Le centre de rythmicité bulbaire situé dans la moelle allongée du tronc cérébral qui a pour fonction de contrôler le rythme de base de la respiration. Il est lui-même composé d'un centre inspiratoire et d'un centre expiratoire. Le centre inspiratoire contrôle la respiration durant une respiration normale et calme en s'activant automatiquement après chaque expiration, où il va envoyer des impulsions nerveuses aux muscles intercostaux externes et au diaphragme qui se contracteront pour effectuer l'inspiration. Le centre expiratoire est lui activé uniquement lors d'une expiration forcée, où il enverra des influx nerveux aux muscles intercostaux internes et aux abdominaux qui se contracteront et réduiront donc le volume de la cage thoracique pour effectuer cette expiration forcée.

- Le centre pneumotaxique, situé dans le pont de Varole, aide à contrôler et à coordonner la transition entre les inspirations et les expirations, en envoyant des messages nerveux au centre inspiratoire afin de l'inhiber et empêcher que les poumons inspirent un volume d'air excessif. En pratique, le centre inspiratoire initie l'inspiration pendant deux secondes, puis les impulsions du centre pneumotaxique inhibent le centre inspiratoire et l'inspiration est interrompue, permettant ainsi une expiration passive. Plus le rythme respiratoire est rapide, plus le centre pneumotaxique sera actif.
- Le centre apneustique situé dans le pont de Varole, aide, tout comme le centre pneumotaxique, à coordonner la transition entre les inspirations et les expirations. Cependant, son rôle à lui est d'envoyer des influx nerveux afin de stimuler le centre inspiratoire dans le but de prolonger l'inspiration. Le centre apneustique est actif uniquement lorsque le centre pneumotaxique est inactif, et est dominé par le centre pneumotaxique lorsque ce dernier est actif.

La régulation de la respiration n'est pas seulement nerveuse, l'activité est aussi modifiée par divers facteurs pour adapter le fonctionnement de l'appareil respiratoire aux besoins. Les facteurs rencontrés sont par exemple une activité physique qui conduit à une diminution d'O<sub>2</sub> ou une augmentation de CO<sub>2</sub>, ou lors d'une acidose métabolique qui va induire la production de protons au niveau du sang. Ces facteurs augmentent la fréquence respiratoire et l'amplitude des mouvements ventilatoires.

Les neurones du groupe respiratoire dorsal du bulbe rachidien intègrent les informations sensorielles (pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, pH, chimiorécepteurs des substances irritantes comme la poussière, mécanorécepteurs des poumons qui détectent une inspiration maximale ou une activité physique des muscles et tendons) pour adapter la ventilation aux besoins métaboliques et à l'exercice.

D'autres facteurs comme les émotions, la température corporelle ou une irritation des voies aériennes peuvent influencer le rythme respiratoire (8).

### **III. L'asthme**

#### **A. Épidémiologie**

Selon les chiffres de 2019, l'asthme est une maladie qui touche près de 262 millions de personnes dans le monde. Elle a aussi entraîné près de 455 000 décès, ce qui en fait une des maladies chroniques les plus présentes au monde (9). En France, ce sont plus de 4 millions de patients qui souffrent de cette pathologie, soit une prévalence de plus de 6 %. L'asthme a un impact socio-économique important avec environ 60 000 hospitalisations par an et 1 000 décès (10). La mortalité de l'asthme est plus importante chez les personnes les plus défavorisées, et

la majorité de ces décès sont évitables, notamment chez les jeunes. Ces décès sont souvent liés à une absence de traitement de fond ou à une inobservance, ainsi qu'à une mauvaise gestion de la crise, et donc un recours trop tardif à leur médecin ou aux services d'urgence. En plus du risque de décès, l'asthme possède un gros impact sur la qualité de vie des patients atteints. En effet, selon une étude de 2015, parmi 301 maladies et préjudices aigus ou chroniques, l'asthme se classait au 11e rang en matière de handicap, mesuré par la perte d'années de vie passées en bonne santé (11).

## **B. Définition et physiopathologie**

Selon la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), la société savante représentatrice de la pneumologie en France, l'asthme est « une maladie inflammatoire chronique conduisant à des modifications de la structure des voies aériennes inférieures associant des symptômes respiratoires variables dans le temps et en intensité (dyspnée, sifflements, oppression thoracique et/ou toux), et une obstruction des voies aériennes variable dans le temps et/ou réversible totalement ou partiellement sous bronchodilatateurs d'action rapide » (12).

L'asthme est une maladie multifactorielle avec des facteurs étiologiques qui vont s'additionner chez un patient donné pour, au fur et à mesure, aboutir à un phénotype « asthme ». Ces facteurs favorisants sont répartis en 2 grandes catégories : les facteurs liés à l'hôte et les facteurs liés à l'environnement.

Les facteurs liés à l'hôte sont :

- Facteurs génétiques : plusieurs gènes sont impliqués. Il y a une association de prédispositions génétiques complexes et multifactorielles, associées à un contexte environnemental. Le risque de développer un asthme augmente avec le nombre de membres de la famille asthmatiques.
- Obésité
- Sexe : varie en fonction de l'âge, mais ce n'est pas un facteur majeur. En effet, il y a plus d'enfants garçons que de filles atteintes d'asthme, mais plus de femmes que d'hommes après la puberté.
- Allergies
- Stress et émotions fortes

Les facteurs liés à l'environnement sont :

- Exposition aux allergènes : notamment en intérieur les acariens, animaux à fourrure, blattes, champignons, levures, et en extérieur les pollens, moisissure, etc.
- Agents irritants et allergènes professionnels : peintures, farines, etc.
- Infections principalement virales,

- Tabagisme actif et passif,
- Pollution intérieure et atmosphérique,
- Régime alimentaire,
- Microbiome (population bactérienne de l'appareil digestif) : c'est un déterminant important du système immunitaire,
- Expositions prénatales : les enfants de mères qui fumaient pendant la grossesse ont plus de risque de devenir asthmatiques (13).

L'asthme présente des symptômes respiratoires tels que :

- Une gêne respiratoire,
- Une dyspnée qui est un essoufflement perçu comme anormal,
- Des sifflements thoraciques entendus par le patient ou son entourage,
- Une oppression thoracique,
- Une toux, difficile à caractériser, car variable entre chaque patient, et non reconnaissable d'autres étiologies.

Quelqu'un qui présente un ou plusieurs de ces symptômes n'est pas pour autant asthmatique.

Les arguments cliniques en faveur d'un asthme sont :

- L'association de plusieurs des symptômes ci-dessus,
- Des symptômes qui sont variables dans le temps et en intensité, et réversibles,
- Le déclenchement des symptômes par des infections virales ou une activité physique,
- L'exposition aux allergènes et/ou aux irritants,
- Une aggravation des symptômes pendant la nuit ou au petit matin (12).

Les trois principales caractéristiques de l'asthme sont l'inflammation chronique des voies aériennes, une hyperréactivité bronchique et une obstruction bronchique variable et réversible (12,13).

L'inflammation est présente dans l'ensemble de l'arbre bronchique et persiste même en l'absence de symptômes chez les sujets ne recevant pas de corticostéroïdes inhalés (CSI). La majorité des patients asthmatiques possèdent une inflammation de type 2, nommée ainsi, car elle est associée à un dysfonctionnement des lymphocytes auxiliaires Th2. Cette inflammation de type allergique est causée par un allergène porté par l'air (un pneumallergène) qui va être inhalé et va se déposer au niveau de la muqueuse du nez ou des bronches. Si la muqueuse est intacte, l'allergène restera coincé dans le mucus. Mais si l'épithélium est abîmé (parents fumeurs, infection virale...), il va franchir la barrière épithéliale. C'est le point de départ du processus de sensibilisation qui induira un mauvais fonctionnement des cellules inflammatoires qui s'activeront en cas de nouvelle exposition à l'allergène. Si le pneumallergène arrive à

nouveau à franchir la muqueuse, il sera reconnu par les Immunoglobulines E (IgE) portées par les mastocytes et ces derniers libéreront des quantités massives d'histamine, un médiateur pro-inflammatoire possédant des propriétés bronchoconstrictrices puissantes et qui vont agir directement sur le muscle lisse, entraînant l'obstruction bronchique (13–16).

Cette inflammation va entraîner des modifications structurales et fonctionnelles au niveau de l'arbre bronchique, notamment une abrasion de l'épithélium bronchique qui entraînera une hyperstimulation des récepteurs cholinergiques des nerfs sensitifs. Le réflexe cholinergique va donc se produire, ce qui aura pour conséquence d'induire une bronchoconstriction.

Il est aussi retrouvé dans l'asthme une hyperréactivité bronchique, c'est-à-dire une limitation des flux aériens quand les bronches sont exposées à un stimulus bronchoconstricteur qui n'entraîne normalement pas de réponse chez les sujets sains, par exemple des allergènes, le froid, des infections respiratoires, etc. Cette hyperréactivité bronchique est causée principalement par la modification de la structure des voies aériennes appelée le remodelage bronchique. Ce remodelage est caractérisé par une hypertrophie et une hyperplasie du muscle lisse qui va induire une augmentation de la force de contraction, un épaississement de la membrane basale, un dépôt de collagène ou encore une hyperplasie épithéliale et une métaplasie des cellules caliciformes entraînant une production accrue de mucus (14). Tous ces phénomènes vont amener une diminution de la lumière bronchique, et donc une diminution des flux aériens. D'autre part, cette hyperréactivité bronchique est favorisée par les facteurs associés à l'inflammation et influencés par les éléments environnementaux tels que des infiltrats inflammatoires éosinophilique et neutrophilique (15,17).

Cette obstruction bronchique possède entre autres trois caractéristiques principales. Elle est diffuse à l'ensemble des voies aériennes, variable au cours de la journée, et réversible après inhalation d'un bronchodilatateur de courte durée d'action.

L'asthme est caractérisé par la survenue d'épisodes aigus de deux types :

- Les symptômes d'asthme, plus communément appelé des crises d'asthme. Ces symptômes comprennent une gêne respiratoire, une dyspnée, des sifflements et une oppression thoracique, de la toux. Ces crises sont de courtes durées (de quelques minutes à une vingtaine de minutes), et sont variables et réversibles spontanément ou grâce à des bronchodilatateurs d'action rapide.
- Les exacerbations, une augmentation progressive des symptômes qui durent au moins deux jours et nécessitent une modification du traitement. Ces exacerbations, contrairement aux symptômes d'asthme, ne sont pas calmées par la prise de bronchodilatateurs d'action rapide utilisés de façon fréquente et en quantité importante. De plus, une prise en charge médicale est nécessaire pour calmer ces exacerbations (12).

Les exacerbations se produisent généralement en réponse à un agent extérieur chez des patients non contrôlés par un traitement de fond. Occasionnellement, elles peuvent aussi se produire chez des sujets avec un asthme léger bien contrôlé. Les exacerbations peuvent être modérées et

se traiter en ambulatoire par une modification thérapeutique, sévère en mettant en jeu le pronostic vital du patient et nécessitant une prise en charge hospitalière, ou quasi mortelle, c'est-à-dire une insuffisance respiratoire d'évolution suraigüe. Les exacerbations sont donc souvent des urgences vitales (12).

## **C. Diagnostic**

### ***1) L'historique médical du patient***

Le diagnostic de l'asthme peut être réalisé par un médecin généraliste, un pneumologue ou un allergologue. En pratique, le médecin généraliste est souvent en première ligne du diagnostic puis adresse ses patients à un pneumologue ou à un allergologue afin de confirmer l'asthme grâce aux examens complémentaires qui seront cités plus bas.

La première étape du diagnostic de l'asthme est d'en apprendre plus sur l'historique médical du patient afin d'identifier les symptômes et définir la probabilité que l'asthme soit présent. Le médecin commence par identifier les symptômes du patient qui ont été cités plus haut, c'est-à-dire une toux, des sifflements thoraciques, un essoufflement, une oppression thoracique, des réveils nocturnes, etc. Ces symptômes sont variables dans le temps et en intensité. En effet, ces symptômes se produisent le plus souvent la nuit ou lors d'un exercice physique. De plus, les allergènes, les infections virales ou le froid peuvent déclencher ces symptômes d'asthme (13).

Ensuite, le médecin va chercher à connaître les comorbidités du patient, car celles-ci peuvent contribuer à un mauvais contrôle de l'asthme. Il est donc nécessaire de les traiter en même temps que l'asthme du patient. De nombreuses comorbidités vont être recherchées, notamment les affections ORL comme les rhinites, les sinusites ou les polyposes nasales. Mais également le reflux gastro-œsophagien, l'apnée du sommeil, la BPCO, l'obésité, l'anxiété ou la dépression qui peuvent augmenter les symptômes de l'asthme, contribuer à un faible niveau de qualité de vie, ou encore entraîner un report de prise en charge des symptômes. Le médecin va aussi chercher à savoir si le patient possède un historique d'effets indésirables liés aux corticostéroïdes, car ces derniers représentent la pierre angulaire du traitement de fond de l'asthme (13).

Les facteurs déclenchants sont aussi recherchés par le médecin. Ces derniers peuvent être liés à un allergène, notamment les pollens, les acariens, les animaux ou la poussière, ou à d'autres facteurs comme la pollution atmosphérique, la fumée du tabac, certains médicaments ou des agents infectieux.

Il a aussi été démontré que des déterminants personnels et des antécédents familiaux augmentent le risque de la survenue d'un asthme. Parmi ceux-ci, la prématurité des nouveau-nés, l'exposition hormonale, les infections respiratoires survenues lors de l'enfance comme les bronchiolites, ou encore les antécédents familiaux de terrain allergique ou de maladies allergiques telles que la dermatite atopique, l'eczéma ou la rhinite (18).

Enfin, l'historique et la prise en charge du patient sont scrutés afin de connaître l'âge de début des symptômes et la date du diagnostic, l'existence potentielle de lésions des voies respiratoires, la progression de la maladie, la réponse et l'adhésion à un précédent traitement, ou encore le score à un des différents questionnaires utilisés pour savoir si les symptômes de l'asthme sont bien contrôlés (13). L'un des tests les plus connus qui peut être utilisé par le médecin en consultation, ou par les patients comme auto-questionnaire est le test de contrôle de l'asthme ACT (Asthma Control Test).

## ***2) L'examen physique***

L'examen physique des patients asthmatiques est bien souvent normal, les signes d'obstruction bronchique en dehors des crises ne sont pas toujours visibles. L'anomalie la plus fréquente est la présence de sifflements expiratoires entendus lors de l'auscultation. Ces sifflements peuvent cependant être silencieux ou entendus uniquement lors d'une expiration forcée. Ils peuvent également ne pas être présents lors de graves exacerbations, où lorsque le phénomène de « thorax silencieux » est observé, caractérisé par une limitation significative du flux d'air. Cependant, d'autres signes d'insuffisance respiratoire sont généralement présents lors de ces exacerbations. En plus de ces sifflements, des signes au niveau des voies respiratoires supérieures peuvent être retrouvés : un œdème muqueux, un écoulement nasal excessif, la présence de polypes nasaux ou une rhinosinusite. Il y a également des signes au niveau du thorax : une distension de celui-ci, ou l'utilisation excessive des muscles accessoires pendant la respiration. Enfin, certains signes dermatologiques comme la dermatite atopique ou l'eczéma peuvent faire pencher le diagnostic en faveur d'un asthme (13).

## ***3) Les Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR)***

Les Explorations Fonctionnelles Respiratoires, ou EFR sont un ensemble d'examens destinés à explorer la fonction ventilatoire et donc à mieux caractériser les pathologies pulmonaires ou extrapulmonaires qui entraînent des altérations de cette fonction respiratoire.

Les EFR représentent :

- La mesure des volumes pulmonaires et des débits respiratoires : spirométrie, pléthysmographie.
- La mesure des échanges gazeux au repos : transfert du CO<sub>2</sub>, gaz du sang.
- La mesure des échanges gazeux à l'effort : oxymétrie à l'effort (test de marche de 6 minutes), épreuve fonctionnelle à l'exercice (EFX).
- La polygraphie ventilatoire et la polysomnographie (19).

Les EFR sont nécessaires pour éviter le sous-diagnostic ou le surdiagnostic de l'asthme. L'objectif est de mesurer la capacité ventilatoire et de la comparer à un sujet sain afin de déterminer la présence ou non d'une obstruction des voies respiratoires, ainsi que la sévérité et la réversibilité potentielle de cette obstruction (13).

Avant d'aller plus loin, il est important de connaître les principaux paramètres qui peuvent être explorés grâce aux EFR :

- CV : Capacité Vitale : Volume d'air contenu dans le poumon entre une inspiration et une expiration maximum,
- VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde : Volume d'air expiré pendant la première seconde d'une expiration forcée,
- DEP : Débit Expiratoire de Pointe : Vitesse maximale à laquelle l'air peut être expulsé hors des poumons lors d'une expiration forcée,
- VC : Volume Courant : Volume d'air inspiré et expiré lors d'une respiration normale au repos,
- VR : Volume résiduel : Quantité d'air restant dans les poumons à la fin d'une expiration maximale,
- VRI : Volume de réserve inspiratoire : Volume d'air pouvant être inhalé en plus d'une inspiration normale au repos,
- VRE : Volume de réserve expiratoire : Volume d'air pouvant être expiré en plus de l'expiration normale au repos.

Ces paramètres peuvent être matérialisés sur un graphique représenté sur la figure 6.

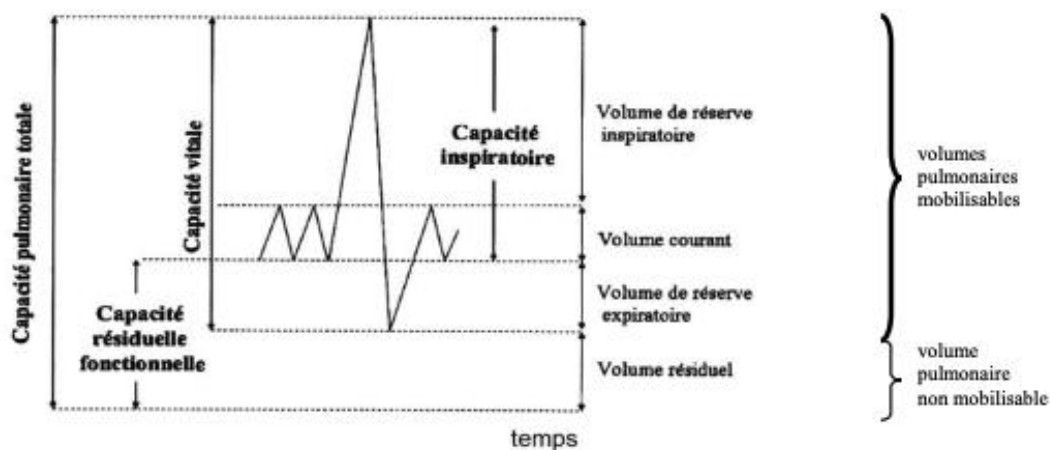


Figure 6 : Volumes et capacités pulmonaires (19).

En pratique, les médecins utilisent la spirométrie afin de détecter un trouble ventilatoire obstructif, c'est-à-dire une limitation des débits expiratoires par rapport aux volumes, soit en pratique une diminution du rapport VEMS/CV, nommé aussi Rapport de Tiffeneau. La valeur normale de ce rapport est de 80 %, mais une obstruction bronchique est caractérisée lorsque le rapport VEMS/CV est inférieur à 70 % (19,20).

Selon les différentes recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et du Global Initiative for Asthma (GINA), la spirométrie « doit être systématique au moment du diagnostic initial afin d'évaluer la sévérité de l'obstruction bronchique et le risque futur ». Cependant, les derniers chiffres montrent que moins de la moitié des asthmatiques ont bénéficié d'une spirométrie au moment où dans l'année qui a suivi leur diagnostic (20–22).

La spirométrie permet également de mesurer les débits expiratoires et inspiratoires à différents niveaux de volumes pulmonaires, et donc de mesurer les débits en fonction du volume permettant de tracer une courbe débit-volume. Cette courbe permet de mesurer le débit expiratoire de pointe (DEP), et les Débits Expiratoires Moyens (DEM) à 75 %, à 50 % et à 25 % de la capacité vitale. Cependant, selon les recommandations de la SPLF, ce critère ne peut être utilisé seul pour caractériser un trouble ventilatoire obstructif, car il possède une variabilité importante chez l'adulte. Il est en revanche bien plus sensible chez l'enfant, et donc plus intéressant que la mesure du VEMS et du rapport VEMS/CV (20).

Un des autres outils utilisés régulièrement en pratique médicale est le débitmètre de pointe, aussi appelé « peak flow ». Il permet de mesurer le DEP, et donc de suivre l'évolution de la maladie, et l'efficacité du traitement mis en place. Il a pour avantage de se faire très rapidement et simplement, et peut donc être utilisé par les médecins généralistes, contrairement à la spirométrie qui demande plus de matériel, donc bien souvent un passage chez le pneumologue.

Enfin, utilisé moins couramment, car demandant plus de matériel, mais plus précis que la spirométrie, la pléthysmographie est un examen qui enregistre et évalue les capacités et les fluctuations de la pression pulmonaire. Il permet d'évaluer la capacité respiratoire en mesurant la capacité pulmonaire totale ainsi que la résistance des bronches. Pour ce faire, le patient est placé dans une cabine étanche équipée d'un spiromètre qui enregistre les changements de pression. Ce type d'examen permet notamment de diagnostiquer l'emphysème, de surveiller l'évolution des pneumopathies et d'évaluer l'efficacité d'un traitement (19,20).

#### **4) Les examens complémentaires**

Selon les recommandations de la SPLF, un test de bronchodilatation « doit être effectué lors de la spirométrie initiale en cas de suspicion d'asthme, même en l'absence de trouble ventilatoire obstructif ». Ce test consiste en l'inhalation d'un bronchodilatateur d'action rapide (souvent le salbutamol), afin de dilater les bronches. Si le patient est bien asthmatique, ce test doit prouver que l'obstruction est nettement réduite à la suite de la prise du bronchodilatateur, ce qui signifie que l'obstruction est réversible, et donc que le diagnostic est bien en faveur d'un

asthme. Pour rappel, la définition de l'asthme selon la SPLF comprend une « obstruction des voies aériennes variable dans le temps et/ou réversible totalement ou partiellement sous bronchodilatateurs d'action rapide » (12,20). Ce test permet principalement de faire pencher le diagnostic en faveur de l'asthme par rapport à une BPCO où la réversibilité est souvent nulle ou bien inférieure qu'avec un asthme. De manière générale, plus la réversibilité, et donc l'amélioration du DEP ou du VEMS est importante, plus la probabilité d'asthme est élevée (20).

Un autre test utilisé est le test de provocation bronchique. En pratique, il consiste à faire inhaler au patient des doses croissantes de substances bronchoconstrictrices comme la méthacholine ou l'histamine afin de mesurer la réponse des voies respiratoires. Ce test permet d'évaluer l'hyperréactivité bronchique couramment retrouvée dans l'asthme, et est indiqué chez les patients chez qui un asthme est suspecté, mais qui présentent des caractéristiques atypiques, notamment en cas de spirométrie normale (20,23,24).

Les radiographies sont peu utilisées dans le diagnostic d'asthme, mais peuvent être utiles pour explorer des comorbidités ou faire un diagnostic différentiel (tuberculose, emphysème, nodules pulmonaires...) chez les patients ayant un asthme difficile à traiter (13).

Enfin, selon les recommandations de la SPLF, « l'enquête allergologique dans l'asthme doit être systématique ». En effet, l'inflammation de type allergique est une composante importante de la majorité des asthmes, et la sensibilisation aux pneumallergènes est un facteur de risque d'apparition de l'asthme. Par ailleurs, il a été démontré que les allergies jouaient un rôle important sur le contrôle de l'asthme. Selon Sala et al., les hospitalisations pour exacerbations d'asthme sont plus fréquentes chez les enfants sensibilisés à des niveaux élevés d'allergènes domestiques (25). Selon Tham et al., la rhinite allergique est un facteur de risque constamment retrouvé lors des exacerbations, quelles que soient la tranche d'âge et la sévérité de l'asthme (26).

Les deux principaux tests pour établir un bilan allergologique sont les tests cutanés, ou prick-tests, et les tests biologiques. Les tests cutanés, recommandés en première intention dans le bilan allergologique des patients asthmatiques, consistent à tester la réaction de la peau au contact de petites quantités d'allergène. Les allergènes recherchés sont les pneumallergènes, c'est-à-dire les pollens d'arbre, les pollens de graminées, les pollens d'herbacées, les acariens domestiques, les phanères d'animaux, et les moisissures. Enfin, le dosage des IgE spécifiques peut venir compléter le test cutané. L'intérêt de ce dosage est qu'il a une valeur quantitative, donc il est utile en cas de polysensibilisation afin de différencier les sensibilisations les plus sévères (20).

## **D. Prise en charge**

### ***1) Défis et objectifs de la prise en charge***

D'après le GINA, les objectifs de la prise en charge de l'asthme sont doubles. Premièrement, il est nécessaire d'obtenir le contrôle des symptômes afin de maintenir le niveau

d'activité des patients. Ensuite, il est nécessaire de réduire le risque de décès, d'exacerbations, de limitation persistante du débit inspiratoire et le risque d'effets indésirables liés au traitement. Enfin, afin de favoriser une bonne adhésion au traitement, il est recommandé pour les médecins de définir avec les patients leurs propres objectifs qui peuvent varier des objectifs strictement médicaux (13). Par exemple, alors qu'un médecin peut avoir pour objectif de réduire le nombre d'exacerbations de son patient, le patient lui-même peut voir son intérêt ailleurs, notamment dans l'amélioration de sa qualité de vie en réalisant de nouveau des activités qu'il avait arrêtées à cause de ses symptômes. La médecine doit donc être personnalisée pour les patients dans le cas de l'asthme.

Le contrôle de l'asthme est généralement compliqué pour les patients, car ils sous-estiment l'impact de leur maladie sur leur qualité de vie. Afin de favoriser ce contrôle, un des défis de la prise en charge est la confiance mutuelle entre le professionnel de santé et son patient. Taylor et al. et le GINA utilisent le terme de partenaires pour qualifier la relation du professionnel de santé et du patient (13,27). Ce partenariat a pour objectif d'impliquer le patient dans son traitement et lui permettre d'acquérir les connaissances et la confiance pour gérer au mieux sa maladie. Cependant, chaque patient étant différent, ce partenariat doit être individualisé et tenir compte de la compréhension des patients, de leur désir d'autonomie, croyances sur l'asthme, etc. (13).

La prise en charge de l'asthme se fait selon trois principes généraux : contrôler, évaluer et ajuster, représentés sur la figure 7.

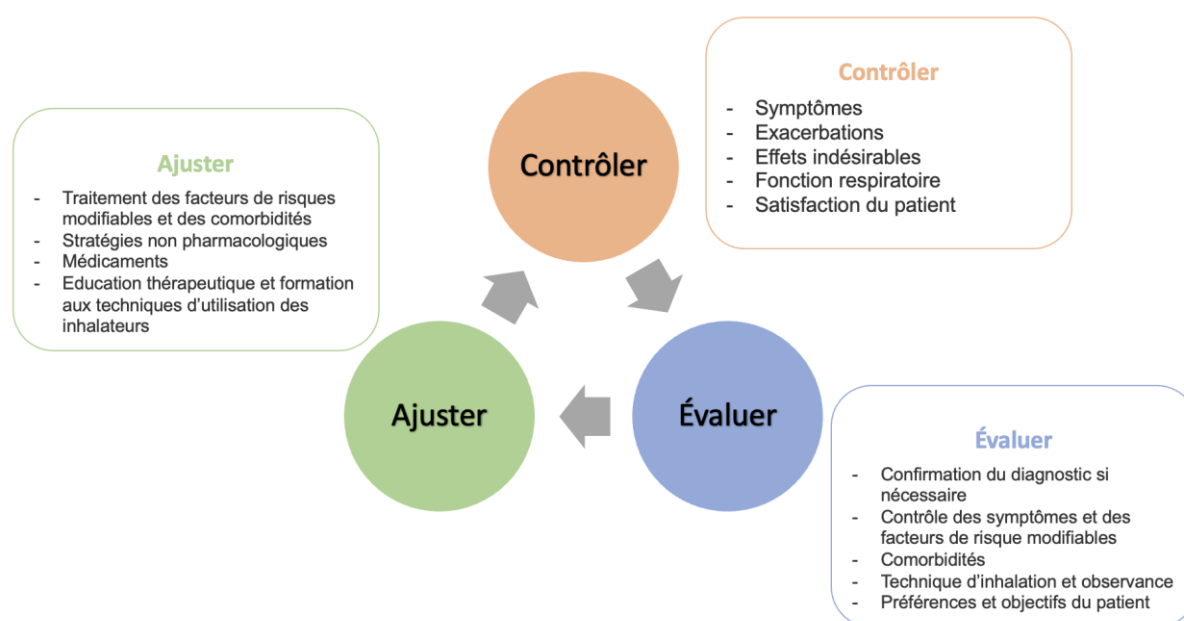


Figure 7 : Le cycle de la prise en charge de l'asthme. Adapté de GINA 2023 (13).

## **2) Contexte de la prise en charge**

Comme énoncé dans le sous-chapitre « épidémiologie », l'asthme est une maladie qui touche près de 262 millions de personnes dans le monde, et 4 millions en France. Un des enjeux majeurs pour les médecins est de lutter contre la mauvaise perception des patients sur leur maladie. En effet, selon plusieurs études menées auprès de patients asthmatiques, ceux-ci ont tendance à sous-estimer l'impact et la gravité de leur maladie. L'étude REALISE™, une enquête par questionnaire menée en vie réelle sur des asthmatiques, a démontré que sur 1024 patients français inclus dans l'étude, 11 % de ceux-ci considéraient leur asthme comme non contrôlé alors qu'ils étaient environ 83 % à être effectivement non contrôlés selon les critères du GINA (13,28,29). Cela démontre la perception erronée des patients sur leur contrôle des symptômes, et les risques qu'il peut y avoir pour leur santé. De plus, selon cette même étude, 84 % des patients estimaient que leur asthme n'était « pas du tout » ou « pas vraiment » grave et 76 % n'étaient « pas du tout » ou « pas vraiment » inquiets par leur maladie, alors que plus de la moitié des patients (51 %) ont eu une exacerbation nécessitant une intervention médicale dans l'année précédant le questionnaire (28).

En 2020, dans son livre blanc de l'asthme, la Société de Pneumologie de Langue Française a dressé un ensemble de statistiques frappantes sur la prise en charge et les conséquences de l'asthme pour les patients. D'abord, 40 % des patients asthmatiques n'ont pas consulté de spécialiste, et seulement 65 % sont suivis par un médecin généraliste pour leur asthme. Ces chiffres sont d'autant plus étonnants que le parcours de soin des asthmatiques se doit d'être multidisciplinaire. En effet, de nombreuses spécialités rentrent en jeu dans ce parcours de soin, notamment les médecins généralistes, les pneumologues, les allergologues et les infirmières pour le diagnostic et l'évaluation de l'asthme, mais aussi les cardiologues, les ORL, les psychologues et les diététiciens qui jouent un rôle dans la gestion des comorbidités.

Cette mauvaise prise en charge a un grand impact sur la vie quotidienne des patients. 36 % considèrent que l'asthme a un impact sur leur vie sociale, 34 % sur leur vie familiale, 38 % sur leur vie professionnelle, 43 % sur l'activité sportive et 49 % sur les activités physiques quotidiennes. Enfin, 37 % des patients estiment qu'ils sont désavantagés au quotidien à cause de leur maladie. Plus grave encore, 27 % des patients se sont déjà rendu aux urgences à cause de leur asthme, dont 37 % pour les patients âgés de 18 à 31 ans et 20 % des patients ont déjà été hospitalisés (30). Ces chiffres montrent bien le retentissement que peut avoir l'asthme dans la vie des patients.

## **3) Les recommandations**

Aujourd'hui, il existe deux stratégies principales de prise en charge qui s'affrontent et mettent le doute dans l'esprit des médecins généralistes et des pneumologues, quant à la stratégie à adopter. La première provient de la SPLF, la société savante représentatrice de la pneumologie en France et la deuxième provient du GINA, un groupe d'experts internationaux.

Selon la SPLF, la prise en charge débute pour tous les patients par de l'éducation thérapeutique, un contrôle de l'environnement notamment par l'éviction des facteurs déclenchants comme les allergènes, et un traitement des comorbidités. Mais en plus de cela, la grande majorité des patients vont avoir besoin d'un traitement médicamenteux.

Comme représenté sur la figure 8, la SPLF recommande une approche par étape en classant les patients en cinq paliers. Les patients du palier 1 sont les patients qui ne reçoivent pas de traitement de fond, mais peuvent prendre un bronchodilatateur de courte durée d'action en cas de crise. Si le patient n'est pas contrôlé, il est recommandé d'augmenter le traitement par palier, et ainsi de suite jusqu'au palier 5. Les différents paliers sont retrouvés dans le tableau ci-dessous.

| Education thérapeutique, contrôle de l'environnement, traitement des comorbidités |                   |                                                                                               |                                                                                           |                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Palier 1                                                                          | Palier 2          | Palier 3                                                                                      | Palier 4                                                                                  | Palier 5                                                                                                                                 |
| Traitement de fond                                                                | CSI dose faible   | CSI dose faible<br>+BDLA                                                                      | CSI dose moyenne<br>+BDLA                                                                 | CSI dose forte<br>+BDLA<br><br>Si non contrôle<br>Ajout anticholinergique<br>Ajout anti-IgE ou anti-IL5/ILSR ou antIL4R<br>Thermoplastie |
| Traitements de secours                                                            | BDCA à la demande |                                                                                               |                                                                                           |                                                                                                                                          |
| Autres traitements de fond                                                        |                   | CSI-formotérol à la demande*                                                                  |                                                                                           |                                                                                                                                          |
|                                                                                   | CSI dose faible   | CSI dose moyenne<br><br>CSI dose faible<br>+LTRA**<br><br>CSI dose faible<br>+théophylline*** | CSI dose forte<br><br>CSI dose forte<br>+LTRA**<br><br>CSI dose forte<br>+théophylline*** | OCS faible dose                                                                                                                          |
| Traitement de secours                                                             | BDCA à la demande |                                                                                               |                                                                                           |                                                                                                                                          |
|                                                                                   |                   | Ajout ITA si allergie aux acariens                                                            |                                                                                           |                                                                                                                                          |

\* En palier 3,4 associés uniquement à un traitement de fond par CSI/formotérol

\*\*Nécessité d'évaluer la balance bénéfice risque des LTRA car augmentation du risque de suicide

\*\*\*Si pas d'accès aux autres thérapeutiques

Figure 8 : Stratégie de prise en charge de l'asthme par la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A) (20).

Sur le tableau ci-dessus, la SPLF a décidé de positionner ses recommandations sur la première ligne, tout en n'excluant pas les autres recommandations en les mettant dans la ligne « autre traitement de fond ». Pour la grande majorité des patients, la SPLF recommande l'instauration d'un traitement de fond par corticostéroïdes inhalés (CSI). Bien que l'instauration du CSI à dose faible (palier 2) est la plupart du temps suffisante pour obtenir le contrôle de l'asthme, certains patients peuvent avoir besoin de passer au palier supplémentaire avec l'ajout d'un bronchodilatateur de longue durée d'action. Lorsque la dose maximale de CSI + bronchodilatateur de longue durée d'action ne suffit pas, l'ajout d'anticorps monoclonaux peut être discuté, mais cela concerne uniquement les patients asthmatiques très sévères. La SPLF permet aussi, selon ses recommandations, la désescalade thérapeutique afin de rechercher la dose minimale efficace pour limiter les effets indésirables des corticostéroïdes (20). Pour résumer, l'approche de la SPLF concernant la prise en charge de l'asthme se base sur une proactivité afin de traiter l'inflammation de l'asthme grâce à un traitement de fond, même en l'absence de crises d'asthme.

À l'instar des recommandations de la SPLF, le GINA a placé ses propres recommandations en première ligne, mais n'a pas exclu les autres recommandations en les mettant en option 2. La position du GINA représentée sur la figure 9 est de limiter voire supprimer l'utilisation des  $\beta_2$ -agonistes à courte durée d'action au profit des associations CSI-formotérol qui peuvent être utilisées à la fois en tant que traitement de fond qu'en tant que traitement de secours. Le GINA s'appuie sur différentes études pour montrer la diminution du contrôle de l'asthme et le risque accru d'exacerbations sévères en cas d'utilisation de SABA seul comparé à une association CSI-formotérol (13,31). Le GINA propose la stratégie MART (Maintenance And Reliever Treatment = stratégie de traitement de fond et de secours) pour les paliers 3 et 4, qui consiste à utiliser le même inhalateur en traitement de fond qu'au moment des crises d'asthme, toujours dans l'objectif de diminuer le risque d'exacerbation sévère et d'améliorer le contrôle. Cependant, l'analyse de la littérature réalisée par la SPLF a montré que cette stratégie avait un impact sur le contrôle de l'asthme légèrement inférieur à la stratégie CSI-LABA en traitement de fond et SABA en traitement de secours proposée par la SPLF. De plus, cette stratégie MART avait la même efficacité sur le risque d'exacerbation sévère par rapport au traitement de fond par CSI seul (13,20).

**Traitement de fond et de secours préféré (option 1)**

L'association CSI-formotérol comme traitement de secours réduit le risque d'exacerbations par rapport au traitement de secours par SABA

| Paliers 1 et 2                                           | Palier 3                                            | Palier 4                                             | Palier 5                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Association de CSI-formotérol à faible dose à la demande | Traitement d'entretien CSI-formotérol à faible dose | Traitement d'entretien CSI-formotérol à dose moyenne | Traitement d'appoint par LAMA. Orientation du patient pour évaluation du phénotype ± biothérapie.<br>Traitement d'entretien CSI-formotérol à dose élevée à envisager. |

**Traitement de secours : association de CSI-formotérol à faible dose à la demande**

**Traitement de fond et autre traitement de secours (option 2)**

Avant d'envisager un schéma avec traitement de secours par SABA, évaluez si le patient observera le traitement de fond quotidien

| Paliers 1                                    | Paliers 2                                     | Palier 3                                      | Palier 4                                              | Palier 5                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prise de CSI à chaque administration de SABA | Traitement d'entretien avec CSI à dose faible | Traitement d'entretien CSI-LABA à faible dose | Traitement d'entretien CSI-LABA à dose moyenne/élevée | Traitement d'appoint par LAMA. Orientation du patient pour évaluation du phénotype ± biothérapie.<br>Traitement d'entretien CSI-LABA à dose élevée à envisager. |

**Traitement de secours : SABA à la demande ou CSI-LABA à la demande**

CSI : corticostéroïdes inhalés ; LABA :  $\beta_2$ -agoniste à longue durée d'action ; LAMA : antagoniste muscarinique à longue durée d'action ; SABA :  $\beta_2$ -agoniste à courte durée d'action

Figure 9 : Stratégie de prise en charge de l'asthme. Adapté des recommandations GINA (13).

En conclusion, la SPLF et le GINA s'accordent à dire qu'un traitement de fond est nécessaire assez rapidement dans l'escalade thérapeutique des patients asthmatiques, mais s'opposent sur l'utilisation des  $\beta_2$ -agonistes à courte durée d'action, et sur le type de traitement de fond à utiliser qui est plus restreint dans les recommandations du GINA. En revanche, ces deux recommandations s'accordent sur les bonnes pratiques de surveillance du traitement, qui consistent à évaluer la réponse au traitement au bout de deux ou trois mois ou selon l'urgence clinique, et sur l'évaluation de l'adhésion au traitement et de la technique d'inhalation.

#### **4) Les traitements en médecine générale**

Le choix du traitement doit être fait en fonction des caractéristiques du patient, de son phénotype, de ses préférences, ainsi que des contraintes pratiques que sont le dispositif, l'observance estimée et le coût.

La première étape de la prise en charge consiste en l'ajout de traitements non pharmacologiques comme :

- L'arrêt du tabagisme et de l'exposition à la fumée du tabac,
- Encourager l'activité physique régulière et former le patient à la prévention et à la gestion des bronchospasmes induits par l'effort,
- L'éviction des expositions professionnelles notamment les agents sensibilisants,
- L'éviction des médicaments aggravant l'asthme comme les bêtabloquants,
- L'éviction des allergènes domestiques comme les acariens,
- L'éviction des allergènes extérieurs comme la pollution,
- Une alimentation saine,
- Une perte de poids pour les patients en surpoids,
- L'éviction des produits chimiques,
- La gestion du stress (13).

Bien souvent, ces mesures non pharmacologiques ne sont que des compléments aux traitements pharmacologiques. Ces derniers se divisent en deux catégories, les traitements de fond qui servent à prévenir l'apparition et l'aggravation des crises et améliorer la fonction respiratoire pour améliorer les conditions de vie du patient ; et les traitements de crise utilisés pour soulager rapidement les symptômes. La majorité des traitements sont des inhalateurs qui ont une action locale au niveau pulmonaire.

i. *Les bronchodilatateurs  $\beta_2$ -agonistes à courte durée d'action inhalés*

Ces médicaments, souvent abrégés SABA (Short Acting  $\beta_2$  Agonist), sont la base du traitement de secours de l'asthme, ils servent à traiter rapidement les crises d'asthme. Les molécules les plus utilisées sont le salbutamol (VENTOLINE<sup>®</sup>, AIROMIR<sup>®</sup>, VENTILASTIN<sup>®</sup>) et la terbutaline (BRICANYL<sup>®</sup>).

Ces traitements ont pour indication « le traitement symptomatique de la crise d'asthme, le traitement symptomatique des exacerbations d'asthme ou bronchite chronique obstructive, la prévention de l'asthme d'effort, le traitement symptomatique des asthmes aigus graves de l'adulte, de l'adolescent, de l'enfant et du nourrisson et le traitement des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte ». La forme pharmaceutique est le plus souvent une suspension pour inhalation. Ces molécules sont des agonistes des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques, appelés aussi  $\beta_2$ -mimétiques. Elles agissent au niveau du muscle lisse bronchique en permettant de déclencher une cascade d'activation de protéines cytoplasmiques au moment de la formation du complexe agoniste récepteur, induisant une relaxation rapide en quelques minutes, et persistant de 4 à 6 h. La posologie est de 1 à 2 inhalations si besoin, et la dose quotidienne ne doit généralement pas dépasser 8 inhalations par 24 heures. Dans le cas d'une exacerbation aiguë grave, la dose peut être augmentée jusqu'à une prise en charge par une structure d'urgence (32–34).

ii. *Les bronchodilatateurs  $\beta_2$ -agonistes à longue durée d'action inhalés*

Ces médicaments, souvent abrégés LABA (Long Acting  $\beta_2$  Agonist), sont utilisés en traitement de fond de l'asthme, mais toujours en association avec un anti-inflammatoire. Les deux molécules retrouvées en France en tant que LABA seul sont le formotérol (FORADIL<sup>®</sup>, FORMOAIR<sup>®</sup>, ASMELOR<sup>®</sup>) et le salmétérol (SEREVENT<sup>®</sup>).

Ces traitements ont pour indication « le traitement symptomatique continu de l'asthme chez des patients nécessitant des prises quotidiennes de  $\beta_2$ -agonistes à courte durée d'action inhalés et/ou en cas de symptômes nocturnes ; en association avec un traitement anti-inflammatoire continu comme les corticostéroïdes inhalés, le traitement préventif de l'asthme induit par l'effort et le traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive ». En fonction du dispositif, la forme pharmaceutique est une suspension pour inhalation en flacon pressurisé ou une poudre pour inhalation en gélule. Le mécanisme d'action est le même que pour les  $\beta_2$ -agonistes à courte durée d'action, donc ils agissent au niveau du muscle lisse bronchique en induisant une relaxation moins rapide (une quinzaine de minutes), mais persistant de 12 à 24 heures cette fois. La posologie peut être de 2 à 8 inhalations par jour en fonction du dispositif utilisé et de l'état de l'asthme du patient (34–37).

### *iii. Les corticostéroïdes inhalés*

Les corticostéroïdes inhalés, ou CSI sont des glucocorticoïdes inhalés, c'est-à-dire des anti-inflammatoires qui inhibent la production de la majorité des médiateurs de l'inflammation. Les molécules retrouvées seules sur le marché français sont la béclométhasone (BECOTIDE<sup>®</sup>, BECLOSPRAY<sup>®</sup>, MIFLASONE<sup>®</sup>, QVAR<sup>®</sup>, etc.), la fluticasone (FLIXOTIDE<sup>®</sup>), le budésonide (PULMICORT<sup>®</sup>, NOVOPULMON<sup>®</sup>), le ciclesonide (ALVESCO<sup>®</sup>) et la mométhasone (ASMANEX<sup>®</sup>).

L'indication de ces traitements est le « traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant, c'est-à-dire l'asthme se définissant par l'existence de symptômes diurnes plurihebdomadaires et/ou de symptômes nocturnes plus de 2 fois par mois ». L'action anti-inflammatoire des corticostéroïdes inhalés se manifeste principalement par l'inhibition du recrutement des cellules inflammatoires et l'inhibition de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Ils contribuent également à atténuer l'hyperréactivité bronchique chez les patients allergiques. Les effets cliniques des CSI ne peuvent être observés qu'après au moins 10 jours d'utilisation quotidienne, c'est pour cela qu'il est important de notifier aux patients que ce ne sont pas des traitements de la crise, et qu'ils doivent être pris quotidiennement.

Comme il a été vu précédemment dans les stratégies de prise en charge, ces molécules sont la pierre angulaire du traitement de l'asthme, car leur administration quotidienne a permis d'améliorer le contrôle et de diminuer les exacerbations tout en gardant un rapport bénéfice-risque important avec des effets indésirables souvent limités. La posologie est strictement individuelle et dépend de la molécule utilisée, du dispositif, de la sévérité de la maladie et du contrôle de l'asthme. Cette posologie peut aller de 1 à plus de 4 inhalations par jour. Des tableaux de comparaison existent pour comparer les molécules et les doses entre elles (38–40).

### *iv. Les associations CSI/LABA inhalées*

Lorsqu'un patient est insuffisamment contrôlé par une corticothérapie inhalée en traitement de fond, la prochaine étape du traitement est une association fixe par corticostéroïdes inhalés et bronchodilatateurs  $\beta_2$ -agonistes à longue durée d'action. Il est retrouvé dans ces associations la majorité des molécules citées ci-dessus, en plus de certaines molécules utilisées uniquement en association. Les associations les plus retrouvées en pratique sont le furoate de fluticasone et le vilantérol (RELVAR<sup>®</sup>, REVINTY<sup>®</sup>), le propionate de fluticasone et le salmétérol (SERETIDE<sup>®</sup>), la béclométhasone et le formotérol (INNOVAIR<sup>®</sup>, FORMODUAL<sup>®</sup>), le budésonide et le formotérol (GIBITER<sup>®</sup>, SYMBICORT<sup>®</sup>, DUORESP<sup>®</sup>), ainsi que la mométhasone et l'indacatérol (ATECTURA<sup>®</sup>).

Ces associations fixes sont indiquées en « traitement continu de l'asthme persistant, dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticostéroïde et un bronchodilatateur  $\beta_2$ -agoniste de longue durée d'action est justifiée, c'est-à-dire chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un

bronchodilatateur  $\beta_2$ -agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande », ou chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par  $\beta_2$ -agoniste de longue durée d'action par voie inhalée ». La majorité de ces associations ont aussi une indication dans le traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le « VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu ». Le mécanisme d'action de chaque molécule est identique à celles de sa classe thérapeutique détaillées ci-dessus. La posologie peut être de 1 inhalation par jour dans le cas des molécules qui ont un effet de 24 heures, c'est-à-dire les associations furoate de fluticasone/vilantérol (RELVAR<sup>®</sup>) et mométasone/indicatérol (ATECTURA<sup>®</sup>). Pour les autres associations, la posologie est de 2 inhalations ou plus par jour, en fonction de la sévérité de la maladie, et du fait que certaines associations peuvent être utilisées à la fois en traitement de fond et en cas de symptômes comme le préconisent les recommandations du GINA. Les associations laissant cette possibilité sont celles contenant du formotérol (13,41,42).

#### v. *Les associations CSI/LABA/LAMA inhalées*

Le palier 5 des recommandations de la SPLF introduit la possibilité d'utiliser des triples thérapies, plus souvent prescrites dans la BPCO. En plus des bithérapies CSI/LABA, ces associations fixes introduisent un anticholinergique, c'est-à-dire un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action (LAMA). Ces molécules agissent en bloquant l'action bronchoconstrictrice de l'acétylcholine sur les cellules du muscle lisse respiratoire, dilatant ainsi les bronches. C'est donc aussi un bronchodilatateur. Les deux seuls traitements ayant une indication dans l'asthme sont l'association béclométhasone/formotérol/glycopyrronium (TRIMBOW<sup>®</sup>) ayant l'indication asthme et BPCO ; et l'association mométasone/indicatérol/glycopyrronium (ENERZAIR<sup>®</sup>) ayant uniquement une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'asthme. Leur indication exacte dans l'asthme est « le traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un  $\beta_2$ -agoniste de longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente ». La posologie est d'une inhalation par jour pour ENERZAIR<sup>®</sup> et de 4 inhalations par jour pour TRIMBOW<sup>®</sup> (43,44).

## **E. Évaluation de l'asthme**

Une fois la mise en place d'un traitement, il est nécessaire de l'évaluer. Pour cela, le médecin traitant revoit son patient quelques semaines après l'instauration du traitement, et régulièrement ensuite afin d'examiner le contrôle de l'asthme et la sévérité de celui-ci.

Selon le rapport du GINA, l'évaluation du contrôle de l'asthme prend en compte plusieurs critères :

- Le contrôle des symptômes, des exacerbations, de la limitation du flux d'air expiré et du risque de survenue d'effets indésirables. L'évaluation du contrôle des symptômes se fait généralement sur les quatre semaines précédentes.
- L'adhésion au traitement et l'utilisation du dispositif d'inhalation. Il est aussi recommandé de mesurer la fonction pulmonaire au début du traitement, 3 à 6 mois après le début du traitement contenant des corticostéroïdes inhalés, puis périodiquement, par exemple au moins une fois tous les 1 à 2 ans, mais plus souvent chez les patients à risque.
- Toute comorbidité qui pourrait avoir un impact sur les symptômes et dégrader la qualité de vie du patient (rhinite, rhinosinusite, reflux gastro-œsophagien, obésité, apnée du sommeil, dépression, anxiété, etc.).

Il y a de nombreux outils permettant aux médecins de mesurer le contrôle de l'asthme de leurs patients, notamment la grille du GINA, l'Asthma Control Questionnaire (ACQ), ou encore le test de contrôle de l'asthme, ou Asthma Control Test (ACT) en anglais. Celui-ci est le plus utilisé en pratique et comporte cinq questions avec chacune cinq réponses possibles. Il est représenté sur la figure 10.

Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il gêné dans vos activités au travail, à l'école/université ou chez vous ?

| Tout le temps | La plupart du temps | Quelquefois | Rarement | Jamais |
|---------------|---------------------|-------------|----------|--------|
| 1             | 2                   | 3           | 4        | 5      |

Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été essoufflé(e) ?

| Plus d'une fois par jour | Une fois par jour | 3 à 6 fois par semaine | 1 ou 2 fois par semaine | Jamais |
|--------------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|--------|
| 1                        | 2                 | 3                      | 4                       | 5      |

Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils réveillé la nuit ou plus tôt que d'habitude le matin ?

| 4 nuits ou plus par semaine | 2 à 3 nuits par semaine | Une nuit par semaine | 1 ou 2 fois en tout | Jamais |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------|--------|
| 1                           | 2                       | 3                    | 4                   | 5      |

Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous utilisé votre inhalateur de secours ou pris un traitement par nébulisation (par exemple salbutamol, terbutaline) ?

| 3 fois par jour ou plus | 1 ou 2 fois par jour | 2 ou 3 fois par semaine | 1 fois par semaine ou moins | Jamais |
|-------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------------|--------|
| 1                       | 2                    | 3                       | 4                           | 5      |

Comment évalueriez-vous votre asthme au cours des 4 dernières semaines ?

| Pas contrôlé du tout | Très peu contrôlé | Un peu contrôlé | Bien contrôlé | Totalement contrôlé |
|----------------------|-------------------|-----------------|---------------|---------------------|
| 1                    | 2                 | 3               | 4             | 5                   |

Figure 10 : Test de contrôle de l'asthme. Adapté de Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control (45).

Suite à ces questions, le patient additionne les points et obtient un score total. Si le score est compris entre 20 et 25, le patient est dit bien contrôlé. Si par contre le score est inférieur à 20, le patient peut ne pas être bien contrôlé et doit consulter son médecin (45,46).

D'autres outils peuvent être utilisés afin de contrôler l'impact de l'asthme sur la qualité de vie des patients comme l'Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), l'Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) ou le Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).

De nombreux facteurs peuvent influencer sur le contrôle de l'asthme et sur la survenue de symptômes d'asthme, puis d'exacerbations. Les facteurs de risques de la survenue de ces exacerbations se doivent d'être identifiés, car celles-ci peuvent être des urgences vitales pour les patients. Le facteur de risque principal est logiquement des symptômes d'asthme non maîtrisés (47), mais il existe aussi des facteurs qui augmentent le risque d'exacerbation malgré des symptômes d'asthme peu présents :

- L'utilisation trop importante de bronchodilatateurs  $\beta_2$ -agonistes de courte durée d'action (le plus connu étant le salbutamol contenu dans la VENTOLINE®). Selon les dernières recommandations, les experts s'accordent à dire que l'utilisation de plus de deux flacons de 200 doses par an de ces traitements augmenterait le risque d'exacerbations (13,48).
- L'absence de traitement de fond par corticostéroïdes inhalés, une mauvaise adhésion au traitement ou une mauvaise technique d'inhalation (13).
- Des comorbidités telles que l'obésité, la rhinosinusite chronique, le reflux gastro-œsophagien, les allergies alimentaires ou la grossesse (13).
- L'exposition au tabac, aux cigarettes électroniques, à la pollution de l'air et aux allergènes (13).

L'évaluation de l'asthme implique également l'évaluation de la sévérité de l'asthme. Actuellement, la sévérité de l'asthme se base sur la réponse au traitement des patients, c'est-à-dire sur la difficulté ou non à les traiter. Cela est contrôlé après au moins plusieurs mois de traitement. Avec cette définition, il existe trois formes de sévérité de l'asthme :

- L'asthme léger qui regroupe 55 % des patients et qui est défini comme un asthme bien contrôlé par un traitement de faible intensité, c'est-à-dire un traitement de fond par CSI plus un bronchodilatateur de courte durée d'action au besoin, ou une association CSI-bronchodilatateur de longue durée d'action à faible dose. Cela correspond à des traitements de palier 1 ou 2.
- L'asthme modéré qui regroupe 40 % des patients et qui est défini comme un asthme bien contrôlé par un traitement de niveau 3 ou 4, par exemple avec des CSI-bronchodilatateurs de longue durée d'action à faible ou moyenne dose.
- L'asthme sévère qui regroupe 5 % des patients et qui est défini comme un asthme qui nécessite un traitement de palier 5 (par exemple CSI-bronchodilatateur de longue durée

d'action à forte dose) pour être contrôlé, ou un asthme qui n'est pas contrôlé malgré ce traitement (13).

## **IV. La Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)**

### **A. Épidémiologie**

Très sous-estimée ou résumée à un simple essoufflement chronique, la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive, ou BPCO, souvent simplifiée en « bronchite chronique », est pourtant devenue depuis quelques années la troisième cause de mortalité dans le monde avec plus de 3 millions de décès en 2019 (49). Le nombre de personnes touchées fait débat, car il est très probablement sous-estimé. Les dernières études font état d'une prévalence comprise entre 212 et 480 millions de personnes touchées dans le monde et près de 10 % de la population âgée de 30 à 79 ans atteinte (50,51). Selon l'Organisation mondiale de la santé, la BPCO est surtout la septième cause de mauvaise santé dans le monde, ce qui démontre l'impact fort qu'elle peut avoir sur la qualité de vie (49). En France, les chiffres sont comparables, car le nombre de patients est estimé à 3,5 millions, soit près de 7,5 % des adultes, et 17 000 décès par an (52). Cependant, les chiffres sont encore une fois probablement sous-évalués à cause du sous-diagnostic. Le tabac est le principal facteur de risque de la BPCO, car il en est responsable dans près de 80 % des cas, c'est pour cela que cette maladie, initialement majoritairement masculine, a tendance à se féminiser avec l'apparition du tabagisme féminin ces dernières décennies. La BPCO concerne aujourd'hui presque autant de femmes que d'hommes, la fréquence de cette maladie chez les femmes passant de 28 pour 10 000 en 2006 à 41 pour 10 000 en 2015 (52). La BPCO a un coût très important pour la santé publique. Selon le plan BPCO 2005-2010 du gouvernement, celui-ci était estimé à 3,5 milliards d'euros par an, soit 3,5 % de l'ensemble des dépenses de santé globales (53).

### **B. Définition et physiopathologie**

Selon le Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), un groupe d'experts internationaux et l'équivalent du GINA pour la BPCO, la bronchopneumopathie chronique obstructive se définit comme « une affection pulmonaire hétérogène caractérisée par des symptômes respiratoires chroniques (dyspnée, toux, production d'expectorations et/ou exacerbations) dus à des anomalies des voies respiratoires (bronchite, bronchiolite) et/ou des alvéoles (emphysème) qui provoquent une obstruction persistante, souvent progressive, du flux d'air » (54).

La BPCO est une maladie courante et évitable, mais elle n'est pas curable. Il est seulement possible de la traiter pour soulager les patients et freiner la progression de la maladie. Le risque de faire une BCPO est lié à la quantité totale de particules inhalées par un individu au cours de sa vie.

Il existe plusieurs facteurs de risque :

- Le tabac est de loin le principal facteur de risque, car il représente au moins 70 % des cas de BPCO dans les pays à revenu développé (49). De plus, il est estimé qu'entre 15 % et 50 % des fumeurs chroniques développeront une BPCO au cours de leur vie (55).
- L'exposition à des aérocontaminants d'origine professionnelle comme les poussières organiques et inorganiques, les agents chimiques (pesticides, peintures, etc.) ou les fumées sont un facteur de risque environnemental important de la BPCO.
- La pollution domestique (le bois, les excréments d'animaux, les résidus de récolte et le charbon généralement brûlés dans des feux ouverts ou des fourneaux peu fonctionnels) est aussi un facteur de risque particulièrement dans les pays émergents.
- La pollution atmosphérique composée de particules d'ozone, d'oxydes d'azote et de soufre, de métaux lourds et autres gaz à effet de serre joue un rôle majeur dans le déclenchement d'une BPCO. C'est d'ailleurs le facteur de risque principal chez les non-fumeurs.
- Certains facteurs génétiques pourraient aussi rentrer en jeu, notamment chez les fumeurs et les frères et sœurs de patients atteints de BPCO sévère (54).

Les symptômes de la BPCO sont en général une dyspnée, une respiration sifflante, une sensation d'oppression thoracique, une toux avec ou sans expectorations, une limitation d'activité et une fatigue. La BPCO se caractérise aussi par des événements aigus que sont les exacerbations, où une aggravation des symptômes respiratoires est observée, conduisant à une modification thérapeutique. Ces exacerbations sont souvent déclenchées par des infections qui peuvent être virales ou bactériennes, mais aussi par la pollution domestique ou atmosphérique, ou encore par l'arrêt du traitement de fond. Ces exacerbations peuvent se traiter en ambulatoire, mais les plus graves nécessitent une prise en charge hospitalière, notamment car elles peuvent aller jusqu'à une insuffisance respiratoire aiguë qui est une urgence vitale (54,56).

Il y a aussi un risque important de comorbidités pour les patients BPCO, notamment des infections pulmonaires (grippe, pneumonie, etc.), des problèmes cardiaques, des cancers du poumon, des troubles du sommeil, des dépressions et de l'anxiété (49,54).

Concernant la physiopathologie, divers facteurs sont responsables de la limitation du flux aérien et des complications de la BPCO :

- L'inflammation : Les toxiques inhalés déclenchent une réponse inflammatoire dans les voies respiratoires et les alvéoles. Ce processus serait lié à une augmentation de l'activité protéasique et une diminution de l'activité antiprotéasique. En effet, les protéases du poumon comme l'élastase des polynucléaires neutrophiles détruisent l'élastine et le tissu conjonctif lors de la réparation tissulaire physiologique, mais cette activité est normalement contrebalancée par les antiprotéases, en particulier l'alpha-1-antitrypsine. Dans la BPCO, l'activité protéasique étant trop déséquilibrée en faveur de

ces protéases, cela conduit à une destruction tissulaire et à une hypersécrétion de mucus. De plus, l'activité antiprotéasique inhibée cause une bronchoconstriction et un œdème de la muqueuse bronchique. L'ensemble de ces processus causent ainsi un rétrécissement des voies respiratoires, et donc une limitation du flux respiratoire (54,57).

- Les infections : Les infections respiratoires, notamment par des bactéries comme *Haemophilus influenzae* et *Pseudomonas aeruginosa*, sont fréquentes chez les patients atteints de BPCO à cause du tabagisme et du manque d'élimination du mucus. Ces infections aggravent l'inflammation et accélèrent la progression de la maladie (54,57).
- L'obstruction des voies respiratoires : La BPCO se caractérise donc par une obstruction et/ou un rétrécissement des voies respiratoires causés par l'inflammation, l'œdème et le mucus. Ces phénomènes vont amener un remodelage bronchique et alvéolaire. L'inflammation et l'hypertrophie des muscles lisses et des glandes muqueuses vont amener une rigidité des bronches qui renforceront leur obstruction. Les alvéoles aussi vont se remodeler avec une destruction des septa alvéolaires, une destruction du tissu pulmonaire et une apparition d'espaces distendus vides ou contenant du tissu nommé emphysème. Ces changements conduisent à une limitation du débit d'air et à une hyperinflation pulmonaire, augmentant le travail respiratoire et entraînant parfois une hypoventilation alvéolaire (54,57).

En résumé, la BPCO résulte d'une combinaison complexe d'inflammation chronique, d'infections respiratoires récurrentes et d'obstruction des voies respiratoires, qui entraînent des complications graves affectant la fonction pulmonaire.

## **C. Diagnostic**

### ***1) L'historique médical du patient***

Comme pour l'asthme, le diagnostic d'un patient BPCO commence par son historique médical. Premièrement, le patient a-t-il été exposé aux facteurs de risques vus précédemment ? Évidemment, la recherche d'exposition au tabac est primordiale, mais il est aussi recherché si le patient a pu inhaler des aérocontaminants au cours de sa carrière professionnelle. Ensuite, le patient a-t-il, dans sa famille, des membres qui ont déjà été diagnostiqués avec une BPCO ou une quelconque autre maladie respiratoire chronique ? Les antécédents médicaux, notamment au début de la vie, sont aussi importants. Les professionnels de santé cherchent à savoir si le patient est né prématuré ou avec un faible poids à la naissance et s'il a été exposé au tabac pendant la grossesse ou pendant son enfance. D'autres antécédents comme de l'asthme, des allergies, une polyposse nasale, des sinusites à répétition, une tuberculose, une infection par le VIH ou des infections respiratoires pendant la naissance sont aussi recherchés. Le médecin interroge aussi le patient sur le schéma de développement de sa BPCO. En effet, ce schéma est souvent similaire entre les patients, car la BPCO se déclare quasiment tout le temps à l'âge adulte et le plus souvent à un âge avancé. Dans ce schéma, les patients se rendent compte qu'ils

sont de plus en plus essoufflés au cours des ans, qu'ils contractent de plus en plus de maladies hivernales qui sont aussi de plus en plus sévères, mais aussi qu'ils diminuent leurs activités sociales avant de rechercher l'avis d'un médecin. À la suite de cela, le médecin va donc rechercher l'impact de la maladie sur la qualité de vie du patient, notamment la limitation des activités, l'absentéisme au travail, les effets sur les routines familiales, l'activité sexuelle, le bien-être général et le sentiment d'anxiété ou de dépression. La recherche d'exacerbations ou d'hospitalisations pour des problèmes respiratoires doit aussi être recherchée, même si le diagnostic de BPCO n'avait pas été fait auparavant. La présence de comorbidités comme des maladies cardiaques, des tumeurs malignes, des désordres musculosquelettiques, une ostéoporose ou une anxiété et une dépression doivent être documentés. Enfin, le médecin doit tout faire pour savoir si le patient est capable de limiter les facteurs de risques, notamment le tabac, et agir avec lui pour éliminer cette addiction (54).

## ***2) L'examen physique***

Contrairement à l'asthme où la présence de sifflements expiratoires à l'auscultation permet d'orienter le diagnostic, l'examen physique dans la BPCO ne permet que très rarement, voir jamais d'en faire le diagnostic. Les signes physiques d'une obstruction respiratoire sont bien souvent absents avant qu'une altération significative de la fonction pulmonaire ne se soit produite. Il peut parfois être observé certains signes comme une hyperinflation pulmonaire ou une cyanose, mais leur absence n'exclut pas le diagnostic de BPCO (54).

## ***3) Les Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR)***

Comme dans l'asthme, les EFR et notamment la spirométrie sont les examens les plus importants dans le diagnostic de la BPCO. Selon les recommandations GOLD, « la BPCO doit être envisagée chez tout patient atteint de dyspnée, de toux chronique, de limitation d'activité, d'une respiration sifflante et ayant des antécédents d'infections récurrentes des voies respiratoires et/ou des antécédents d'exposition aux facteurs de risque de la maladie ». Si l'un de ces facteurs cliniques est présent, la spirométrie s'impose pour confirmer le diagnostic, car c'est le moyen le plus reproductible et objectif de vérifier la présence d'une obstruction bronchique. Il existe deux types de spirométries. La spirométrie avant la prise d'un bronchodilatateur d'action rapide et la spirométrie après la prise du même médicament. Auparavant, les mesures prises après la prise d'un bronchodilatateur d'action rapide étaient considérées comme plus appropriées pour confirmer un diagnostic de BPCO. En effet, dans le cas de l'asthme, l'obstruction bronchique est réversible à la prise de bronchodilatateur contrairement à la BPCO. Ces mesures étaient donc considérées comme plus reproductibles et utiles pour exclure l'asthme et permettre d'identifier la BPCO. Cependant, selon les recommandations GOLD qui se basent sur une étude de Calverley et al., la réponse au bronchodilatateur a peu de valeur pour différencier l'asthme de la BPCO (54,58). Aujourd'hui, il est donc recommandé de faire une spirométrie pré-bronchodilatateur afin de voir s'il y a une obstruction des voies respiratoires, et continuer par une spirométrie post-bronchodilatateur

uniquement si la première spirométrie a montré une obstruction, ou que la BPCO est très fortement suspectée. Enfin, selon ces mêmes recommandations, la BPCO est confirmée quand le rapport VEMS/CV est inférieur à 70 % après la prise d'un bronchodilatateur (54). En pratique, la réversibilité aux bronchodilatateurs est toujours utilisée pour différencier l'asthme et la BPCO, en plus des signes cliniques comme le tabac, l'âge avancé, la dyspnée persistante et la toux productive chronique qui font pencher le diagnostic en faveur de la BPCO.

La spirométrie post-bronchodilatateur est aussi utilisée pour caractériser le degré de sévérité de la BPCO. Le VEMS est ainsi mesuré après la prise du bronchodilatateur pour déterminer le stade de la BPCO. Plus il est diminué, plus l'obstruction bronchique est sévère :

- Stade I : léger, VEMS supérieur ou égale à 80 %,
- Stade II : modéré, VEMS compris entre 50 et 80 %,
- Stade III : sévère, VEMS compris entre 30 et 50 %,
- Stade IV : très sévère, VEMS inférieur à 30 % (52,54).

Enfin, en plus du diagnostic initial et de la mesure de la sévérité de la maladie, la spirométrie est utilisée pour le suivi de la maladie afin de prendre les décisions thérapeutiques adéquates ou d'identifier un déclin plus rapide que prévu (54).

#### ***4) Les examens complémentaires***

Parmi les examens complémentaires, il existe la radiographie qui n'est pas un moyen permettant de poser le diagnostic de BPCO, mais qui est utile pour exclure les diagnostics alternatifs comme le cancer du poumon et établir la présence de comorbidités potentielles. Aussi, l'étude des gaz du sang peut être utilisée pour évaluer la saturation en oxygène des artères d'un patient et la nécessité d'une oxygénothérapie d'appoint. Elle doit être utilisée pour évaluer tous les patients présentant des signes cliniques suggérant une insuffisance respiratoire ou une insuffisance cardiaque.

### **D. Prise en charge**

#### ***1) Défis et objectifs de la prise en charge***

Les objectifs de la prise en charge de la BPCO sont multiples. Premièrement, celle-ci est une maladie que l'on ne peut encore soigner aujourd'hui, donc le premier objectif est de prévenir et freiner la progression de la maladie. Ensuite, il est nécessaire comme pour toute maladie de soulager les symptômes et dans le cas de la BPCO, prévenir et traiter au mieux les exacerbations. Ce soulagement des symptômes s'accompagne en améliorant la tolérance à l'effort et la qualité de vie, tout en incluant la gestion du stress. Enfin, un des objectifs est de faire baisser la mortalité (59).

En 2024, les recommandations GOLD listaient les mêmes objectifs à savoir la réduction des symptômes, l'augmentation de la tolérance à l'exercice physique, la prévention de la progression de la maladie, la diminution et le traitement des exacerbations, ainsi que la réduction de la mortalité (54).

Comme pour l'asthme, l'adhésion au traitement des patients est primordiale. En effet, une bonne adhésion permet de réduire la mortalité de 60 % et de réduire les hospitalisations de 40 % (60). Cependant, cette adhésion est faible, la revue systématique de Bhattarai et al. en 2020 a rapporté des taux de non-adhésion aux médicaments contre la BPCO de 22 % à 93 % et plus de la moitié des études incluses faisant état d'une non-observance chez plus de 50 % des patients (61). Le rôle des professionnels de santé est donc primordial afin d'aider les patients à adhérer à leurs traitements.

## **2) Contexte de la prise en charge**

La BPCO est une maladie très sous-estimée, elle est pourtant la troisième cause de mortalité dans le monde avec plus de 3 millions de décès en 2019 (49). Le nombre de personnes touchées dans le monde est compris entre 212 et 480 millions de personnes soit près de 10 % de la population âgée de 30 à 79 ans atteinte (50,51). En France, les chiffres sont comparables, car le nombre de patients est estimé à 3,5 millions, soit près de 7,5 % des adultes (52). Au niveau mondial, c'est environ 3 millions de décès par an. D'ici 2060, il pourrait y avoir plus de 5,4 millions de décès par an dus à la BPCO et aux affections qui lui sont liées (54). Les exacerbations sont aujourd'hui bien trop fréquentes, en effet, près de 77 % des patients BPCO font des exacerbations. Ce chiffre est grave, car les exacerbations ont un effet négatif reconnu sur l'état de santé des patients, la progression de la BPCO et sur les taux d'admission et de réadmission à l'hôpital. En effet, près de 50 % des patients décèdent dans les cinq ans après une hospitalisation pour exacerbation et 6 % des patients ne récupèrent jamais complètement d'une exacerbation (54,62).

La BPCO est aussi responsable d'un coût économique très important. Dans l'Union européenne, les coûts directs des maladies respiratoires sont estimés à environ 6 % du budget annuel total des soins de santé, la BPCO contribuant à hauteur de 56 %, soit près de 39 milliards d'euros (63).

## **3) Les recommandations**

Pour atteindre les objectifs de la prise en charge, la HAS a publié un guide du parcours de soin listant certaines recommandations. Parmi celles-ci, l'arrêt du tabac et la réduction de l'exposition aux facteurs de risques étaient listés en premier. Il est aussi recommandé de vacciner les patients BPCO contre la grippe et les pneumocoques. L'activité physique régulière, la prise en charge nutritionnelle, les programmes de réhabilitation respiratoire et l'éducation thérapeutique au sens large sont aussi recommandés. Enfin, la prise en charge médicamenteuse et la prise en charge des comorbidités font partie intégrante des recommandations (59). Les

recommandations GOLD partagent ces mêmes recommandations avec un accent important mis sur l'arrêt du tabac (54).

Pour ce qui est des traitements pharmacologiques, la SPLF s'est positionnée avec une stratégie par palier, et des traitements qui peuvent être différents en fonction de si le patient est plutôt dyspnéique, ou plutôt exacerbateur. Cet algorithme est représenté sur la figure 11. Ce qui ne change pas par rapport à l'asthme, c'est que le traitement de fond est essentiel dès le deuxième palier de traitement. Dans la BPCO, la première étape est la prise d'un bronchodilatateur de courte durée d'action inhalé. Si le patient continue à être dyspnéique ou s'il exacerbe (2 exacerbations modérées ou plus, ou 1 exacerbation sévère ou plus dans l'année précédente), la SPLF recommande un traitement de fond avec un bronchodilatateur de longue durée d'action inhalé. Ainsi, là où la base du traitement de l'asthme était la corticothérapie inhalée, celle de la BPCO est plutôt le traitement par bronchodilatateur. Si ce traitement n'est pas suffisant, car le patient est exacerbateur, la recommandation sera le traitement de fond par CSI/LABA inhalé, alors que si le patient est plutôt dyspnéique, la recommandation est plutôt la prise de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action inhalés en traitement de fond. Suite à cela, le palier suivant recommande la prise en traitement de fond par une triple thérapie composée d'un corticostéroïde inhalé et de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action. Enfin, si la dyspnée est toujours présente, le patient est peut-être dans le cas d'une insuffisance respiratoire chronique et l'oxygénothérapie est indispensable. Si le patient est toujours exacerbateur après la triple thérapie, il est recommandé aux spécialistes de réfléchir aux macrolides (64).

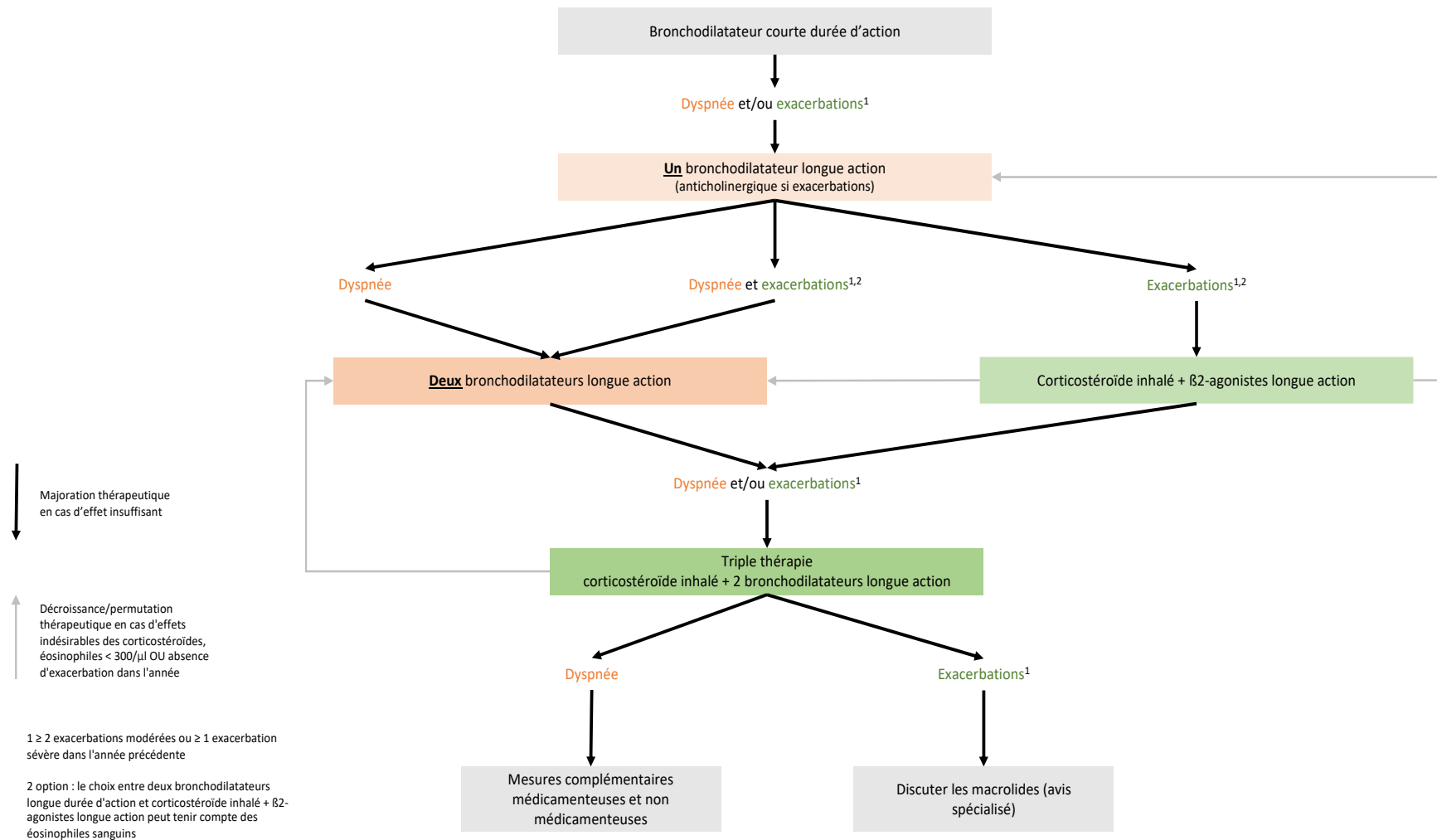


Figure 11 : Algorithme décisionnel une fois le diagnostic de BPCO établi. Adapté de « Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de BPCO en état stable. Position de la Société de pneumologie de langue française. Actualisation 2021 » (64).

De la même manière que dans les recommandations de l'asthme, la société savante française, la SPLF, fait face aux recommandations GOLD présentées par un groupe d'experts internationaux qui sont légèrement différentes. Les GOLD ont fait le choix, pour les nouveaux diagnostics, de classer les patients en trois groupes en fonction de leurs exacerbations, de leur score mMRC (donc de leur dyspnée) et de leur score CAT (donc de leurs symptômes généraux). (54)

- Le groupe A représentant les patients n'ayant eu aucune ou une seule exacerbation modérée (n'entraînant pas d'hospitalisation), un score mMRC entre 0 et 1 et un score CAT inférieur à 10. Ces patients devraient être soignés avec un bronchodilatateur de courte ou de préférence de longue durée d'action.
- Le groupe B représentant les patients n'ayant eu aucune ou une seule exacerbation modérée, un score mMRC supérieur ou égal à 2 et un score CAT supérieur ou égal à 10. Ces patients devraient être soignés avec une bithérapie de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action en traitement de fond.
- Le groupe E (pour exacerbeurs) représentant les patients ayant eu au moins 2 exacerbations modérées ou au moins une exacerbation sévère amenant une hospitalisation. Ces patients devraient être soignés avec une bithérapie de deux bronchodilatateurs de longue durée d'action en traitement de fond et la triple thérapie devrait être considérée si le taux d'éosinophiles sanguins est supérieur ou égal à 300 par microlitres de sang (54).

Contrairement aux recommandations de la SPLF, les GOLD font donc totalement l'impasse sur l'utilisation de CSI/LABA. L'escalade thérapeutique se fera donc en fonction des symptômes du patient et de son taux d'éosinophiles sanguins (54).

En conclusion, comme pour l'asthme, ces deux recommandations possèdent des différences, même si les objectifs de prise en charge, l'importance de la diminution des facteurs de risques et l'importance des mesures hygiéno-diététiques sont similaires.

#### **4) Les traitements**

La majorité des traitements dans l'asthme ont aussi une indication dans la BPCO. Seules les différences ou les traitements disposant d'une AMM exclusive dans la BPCO seront énumérés ici.

##### *i. Les bronchodilatateurs anticholinergiques à courte durée d'action inhalés*

Ces médicaments, souvent abrégés SAMA (Short Acting Muscarinic Antagonist), sont des traitements à la demande de la BPCO indiqués comme « traitement symptomatique des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte en association

avec un  $\beta_2$ -mimétique d'action rapide ». La molécule utilisée est l'ipratropium (ATROVENT<sup>®</sup>). Comme son indication l'indique, elle est le plus souvent utilisée avec un  $\beta_2$ -mimétique d'action rapide, notamment l'association ipratropium/fénotérol (BRONCHODUAL<sup>®</sup>). Ces médicaments possèdent aussi une AMM dans le traitement symptomatique de la crise d'asthme, mais ne sont que très rarement utilisés dans cette pathologie (65,66).

L'ipratropium exerce une action compétitive sur les récepteurs cholinergiques à l'acétylcholine du muscle lisse bronchique, provoquant une relaxation et une dilatation des bronches par un effet parasympholytique. Cependant, son effet bronchodilatateur est moins fort que celui des  $\beta_2$ -mimétiques d'action rapide. Son action bronchospasmodolytique se manifeste rapidement, en environ 3 minutes, et dure entre 4 et 6 heures (65,66).

#### ii. *Les bronchodilatateurs anticholinergiques à longue durée d'action inhalés*

Ces médicaments, souvent abrégés LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist), sont des antagonistes des récepteurs muscariniques de longue durée d'action. Les molécules utilisées sont l'umeclidinium (INCRUSE<sup>®</sup>), le glycopyrronium (SEEBRI<sup>®</sup>) et le tiotropium (SPIRIVA<sup>®</sup>). Ils sont utilisés en tant que « bronchodilatateurs continus destinés à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ». De la même manière que les SAMA, ces molécules fixent les récepteurs muscariniques des muscles lisses des bronches et inhibent les effets cholinergiques, comme la bronchoconstriction, de l'acétylcholine sur les bronches. La posologie de ces médicaments est d'une prise par jour, leur durée d'action est donc supérieure à 24 heures (67).

#### iii. *Les bronchodilatateurs $\beta_2$ -agonistes à longue durée d'action inhalés*

La majorité de ces traitements sont déjà utilisés dans l'asthme. Il existe cependant deux traitements utilisés uniquement dans la BPCO, l'indacatérol (ONBREZ<sup>®</sup>) et l'olodatérol (STRIVERDI<sup>®</sup>). Ces traitements sont seulement indiqués en traitement bronchodilatateur continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive et possèdent le même mécanisme d'action que les traitements vus précédemment. Ces deux traitements ont un effet sur 24 heures, leur posologie est donc d'une prise par jour (68).

#### iv. *Les associations LABA/LAMA inhalées*

Ces traitements sont des associations de deux bronchodilatateurs possédant un mécanisme d'action différent, c'est-à-dire des bronchodilatateurs  $\beta_2$ -agonistes à longue durée d'action et des bronchodilatateurs anticholinergiques à longue durée d'action. Ces associations sont indiquées exclusivement en « traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients BPCO ». Les associations possédant l'AMM en France sont le

vilanterol/umeclidinium (ANORO<sup>®</sup>, LAVENTAIR<sup>®</sup>), l'olodaterol/tiotropium (SPIOLTO<sup>®</sup>) et l'indacatérol/glycopyrronium (ULTIBRO<sup>®</sup>). Tous ces traitements ont un effet de 24 heures, la posologie est donc d'une prise par jour. L'utilité de ces associations est que les deux substances actives exercent un effet bronchodilatateur complémentaire lié à leurs deux modes d'action différents. En effet, il semblerait que les récepteurs muscariniques soient plus nombreux dans les voies aériennes centrales et que les récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques soient plus nombreux dans les voies aériennes périphériques, l'association des deux mécanismes d'action permet ainsi d'apporter une bronchodilatation optimale dans toutes les régions du poumon (69,70).

#### v. Les associations CSI/LABA/LAMA inhalées

Enfin, en dernière étape thérapeutique avant l'oxygénothérapie sont retrouvées les triples thérapies. Bien que l'association béclométasone/formotérol/glycopyrronium (TRIMBOW<sup>®</sup>) ait une AMM dans l'asthme, ces traitements sont bien plus courants dans le traitement de la BPCO. En plus de TRIMBOW<sup>®</sup>, les associations ayant uniquement une AMM dans la BPCO sont l'association fluticasone/vilanterol/umeclidinium (TRELEGY<sup>®</sup>, ELEBRATO<sup>®</sup>) et l'association budésonide/formotérol/glycopyrronium (TRIXEO<sup>®</sup>). Ces médicaments sont indiqués en « traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par une association CSI/LABA ou LABA/LAMA ». Ces traitements peuvent avoir un effet de 24 heures permettant une prise quotidienne seulement (TRELEGY<sup>®</sup>, ELEBRATO<sup>®</sup>) ou avoir un effet inférieur et donc nécessiter 2 inhalations 2 fois par jour (TRIMBOW<sup>®</sup>, TRIXEO<sup>®</sup>) (44,71,72).

## E. Évaluation de la BPCO

Il y a différents moyens d'évaluer la BPCO. Premièrement, il est possible d'évaluer la dyspnée des patients, notamment grâce à l'échelle de Borg qui évalue la sensation de dyspnée sur une échelle de 0 à 10, ou l'échelle mMRC (modified Medical Research Council) représentée sur la figure 12 qui permet une évaluation fonctionnelle de la dyspnée.

|   |                                                                                                                                                   |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | Dyspnée pour des efforts soutenus (monter 2 étages)                                                                                               |
| 1 | Dyspnée lors de la marche rapide ou en pente                                                                                                      |
| 2 | Dyspnée sur terrain plat en suivant une personne du même âge : marche plus lentement ou doit faire des pauses                                     |
| 3 | Dyspnée sur terrain plat à son rythme : dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres |
| 4 | Dyspnée au moindre effort : trop essoufflé pour sortir de chez soi ou est essoufflé en s'habillant ou se déshabillant                             |

Figure 12 : Échelle mMRC (modified Medical Research Council).

Cette échelle mMRC est intéressante, car elle permet de définir la dyspnée du patient dans ses activités quotidiennes plutôt que par une simple échelle de degré de dyspnée (73).

Le défaut de cette échelle est qu'elle s'intéresse uniquement au symptôme principal de la BPCO qu'est la dyspnée. Or cette maladie peut impacter les patients de bien d'autres manières. De manière plus exhaustive, le questionnaire très utilisé en pratique est le questionnaire CAT (COPD Assessment Test) représenté sur la figure 13. Ce questionnaire à 8 items est développé pour être applicable dans le monde entier avec des traductions validées disponibles dans de nombreuses langues. Le score du CAT est compris entre 0 et 40 : un score supérieur ou égal à 10 indique un niveau élevé de symptômes.

|                                                                                            |   |   |   |   |   |   |                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Je ne tousse jamais                                                                        | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Je tousse tout le temps                                                                   |
| Je n'ai pas du tout de glaires dans les poumons                                            | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | J'ai les poumons entièrement encombrés de glaires                                         |
| Je n'ai pas du tout la poitrine oppressée                                                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | J'ai la poitrine très oppressée                                                           |
| Quand je monte une côte ou une volée de marches, je ne suis pas essoufflé(e)               | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Quand je monte une côte ou une volée de marches, je suis très essoufflé(e)                |
| Je ne suis pas limité(e) dans mes activités chez moi                                       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Je suis très limité(e) dans mes activités chez moi                                        |
| Je ne suis pas inquièt(e) quand je quitte la maison, en dépit de mes problèmes pulmonaires | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Je suis très inquièt(e) quand je quitte la maison, en raison de mes problèmes pulmonaires |
| Je dors bien                                                                               | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Je dors mal à cause de mes problèmes pulmonaires                                          |
| Je suis plein(e) d'énergie                                                                 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Je n'ai pas d'énergie du tout                                                             |

Figure 13 : Questionnaire CAT. Adapté de Development and first validation of the COPD Assessment Test (74).

Ce test permet d'identifier l'impact de la BPCO sur les patients. Quand le score est compris entre 0 et 9, la BPCO a un faible impact sur la vie des patients. Il est toutefois encore possible d'optimiser la prise en charge grâce à un sevrage tabagique, la réduction de l'exposition aux autres facteurs de risques, la recommandation de la vaccination annuelle contre la grippe ou les vaccins contre les infections à pneumocoque et l'adaptation du traitement si besoin (75,76).

Si le score du test CAT est compris entre 10 et 20, la BPCO aura un impact moyen sur la vie des patients. La prise en charge doit donc être centrée sur l'optimisation du traitement de fond, la prévention et le traitement des exacerbations, la réhabilitation respiratoire et la vérification des facteurs aggravants (75).

Enfin, si le score est compris entre 21 et 40, l'impact est important, voire très important. Il est nécessaire d'adresser le patient à un spécialiste, prescrire des traitements pharmacologiques supplémentaires et prévenir et traiter les exacerbations. De plus, « une évolution minimale de 2 points ou plus du score total, sur une période de 3 mois chez un patient, traduit un changement cliniquement significatif de son état de santé » (75).

Enfin, comme pour l'asthme, les tests permettant d'évaluer la qualité de vie des patients comme le Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) peuvent être utilisés. En pratique en revanche, ils sont plus longs et complets, donc moins utilisés par les médecins que le score CAT.

# **Partie 2 : La visite médicale en médecine générale : l'exemple des marchés de l'asthme et de la BPCO**

## **I. Histoire de la promotion du médicament en France**

### **A. Introduction**

Selon l'article L. 5122-1 du Code de la santé publique : « On entend par publicité pour les médicaments à usage humain toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur » (77).

Cette publicité est interdite auprès du grand public, sauf dans les cas où :

- Le médicament n'est pas soumis à une prescription médicale (qui ne nécessite pas d'ordonnance).
- Aucune des présentations du médicament n'est remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie.
- L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ne comporte pas d'interdiction ou de restriction à propos de la publicité envers le grand public.

Il existe certaines dérogations à cette règle, comme dans le cas de la publicité des vaccins soumis à prescription médicale par exemple, qui relèvent d'un enjeu de santé publique important et qui peuvent donc, après autorisation et en suivant certaines règles, faire l'objet d'une publicité auprès du grand public (77).

Dans le cas des médicaments soumis à une prescription médicale comme les médicaments indiqués dans l'asthme et la BPCO, il est donc impossible de promouvoir directement son médicament auprès du grand public. Il est uniquement possible pour l'industrie pharmaceutique de sensibiliser et informer les patients sur leur maladie sans faire aucune mention du nom commercial ou du nom de la substance active du médicament. Lors de ces campagnes, l'objectif est de faire connaître ces maladies aux patients diagnostiqués ou non afin qu'ils soient mieux traités.

Lorsqu'un laboratoire souhaite promouvoir un médicament, qu'il soit soumis à une prescription médicale ou non, un contrôle *a priori* (avant toute diffusion) de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) doit être effectué. Cette dernière vérifie que les éléments promotionnels créés par l'industrie pharmaceutique et destinés aux professionnels

de santé suivent un certain nombre de règles avant de délivrer un visa de publicité. L'ANSM se base sur trois critères principaux que sont :

- « Le respect des dispositions de l'autorisation de mise sur le marché et des stratégies thérapeutiques recommandées par la Haute Autorité de santé (HAS) » (78),
- « Une présentation objective du médicament et de nature à favoriser son bon usage » (78),
- « La publicité ne doit pas être trompeuse, ni porter atteinte à la protection de la santé publique » (78).

La promotion du médicament est donc un domaine très réglementé, notamment à cause de l'historique de celle-ci, afin de garantir aux médecins une information juste et éclairée et de garantir aux patients la meilleure thérapeutique possible eu égard à leur pathologie.

## **B. Les prémices de la promotion du médicament**

Comme évoqué, la promotion des médicaments à usage humain est très réglementée. Ce contrôle strict fait suite à plusieurs dérives et incidents. En effet, avant les années 1960, il n'existait pas de régulation de la promotion des médicaments auprès des professionnels de santé et la publicité restait très libre. Voici quelques exemples tirés du dictionnaire des médicaments Vidal de 1914 :

- LYSOL<sup>®</sup> : « Antiseptique non toxique, le plus sûr, le moins cher »
- HEROÏNE VICARIO<sup>®</sup> : « Antidyspnéique, calme remarquablement la toux »
- THIOCOL ROCHE<sup>®</sup> : « Avis très important. Pour éviter toute substitution inactive et même toxique, il importe de bien spécifier toujours : Comprimés de THIOCOL ROCHE<sup>®</sup> » (79).

Dans ces exemples, les laboratoires pharmaceutiques faisaient la promotion de leurs médicaments avec des allégations non prouvées (« le plus sûr », « calme remarquablement la toux », etc.) avec des arguments commerciaux (« le moins cher ») en essayant d'influencer les professionnels de santé à prescrire et recommander leurs médicaments à leurs patients (« il importe de bien spécifier toujours »).

La publicité des médicaments à l'attention du grand public fut interdite en 1941, mais la première forme de réglementation de la publicité à destination des professionnels de santé date de la parution du décret du 14 mars 1963 pour lequel il devient impossible de faire la promotion d'un médicament sans avoir obtenu préalablement un visa publicitaire de la part du ministère de la Santé publique et de la population (80). Les publicités doivent désormais contenir obligatoirement les renseignements suivants : le nom du médicament, le nom et l'adresse du fabricant, la formule complète ou limitée aux principes actifs, le prix de vente au public et les autres mentions exigées par la législation sur les prix ainsi que la situation par rapport aux

législations sociales, les indications thérapeutiques principales et les contre-indications éventuelles, et enfin le mode d'emploi et la posologie.

Les décrets du 24 mai 1968 et du 24 août 1976 viennent compléter le dispositif en introduisant les effets secondaires et interactions médicamenteuses possibles (81,82). Le texte de 1976 introduit en plus la notion de contrôle *a priori* de la publicité. Cependant, le décret du 22 septembre 1987 le supprime et le remplace par un contrôle *a posteriori* (après diffusion). En outre, il est introduit qu'au-delà des informations nécessaires, la publicité doit être conforme avec les informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), créé deux ans auparavant (79,83).

La promotion auprès du grand public étant interdite, et celle auprès des professionnels de santé étant très réglementées, l'industrie pharmaceutique a dû s'adapter, car les prescriptions des médecins représentent l'essentiel des ventes des laboratoires et donc de leurs revenus. De plus, les sources d'informations étaient bien moins développées qu'aujourd'hui avec la démocratisation d'internet. L'industrie pharmaceutique a donc commencé à développer des encarts publicitaires et des publicités dans la presse pour informer les médecins et promouvoir ses médicaments. Cependant, les médecins s'agaceront vite de cette abondance de publicité et la visite médicale va donc faire son apparition (84,85).

### **C. L'essor de la visite médicale**

De sa naissance dans les années 1960 à la fin des années 2000, la visite médicale s'est considérablement développée au point que cette période est souvent surnommée « l'âge d'or de la visite médicale ». Selon le syndicat français du domaine pharmaceutique Les Entreprises du Médicament (LEEM), le délégué médical ou visiteur médical est le « responsable de l'information, de la promotion des médicaments et de leur bon usage » (86). Il est le point de contact principal entre les laboratoires pharmaceutiques et les médecins et a donc pour rôle de présenter les produits du laboratoire et de répondre aux questions du médecin à propos de l'efficacité des médicaments, des effets secondaires, des précautions d'emploi, des modalités de prise en charge, etc. En tant qu'interlocuteur privilégié, le visiteur médical a aussi pour rôle de recueillir et transmettre les informations de pharmacovigilance à son laboratoire (86).

Ce métier a été créé à une période où l'industrie pharmaceutique se développait de manière effrénée et où la concurrence faisait rage. Le rôle du visiteur médical était donc double, informer les médecins avec un objectif éducatif, mais aussi commercial. En effet, la recherche médicale est très coûteuse, l'industrie pharmaceutique comme toute entreprise se doit donc de prospérer grâce à la vente de ses produits. Pour cela, la publicité et le marketing vont prendre une place importante à partir des années 1980, poussées par l'implantation de filiales françaises des grands groupes pharmaceutiques mondiaux en avance sur ces questions marketing. Les visiteurs médicaux prennent de plus en plus de place dans les cabinets médicaux des médecins avec souvent plusieurs réseaux, c'est-à-dire plusieurs visiteurs d'un même laboratoire pour présenter les mêmes médicaments. Ceci afin de diversifier les messages et augmenter la part de

voix, c'est-à-dire le nombre de fois où les médecins entendront parler des médicaments en question (87).

En plus de l'augmentation du nombre de médicaments disponibles et de l'exacerbation de la concurrence, l'un des facteurs déterminants de cette évolution de la visite médicale a été la volonté des pouvoirs publics de diminuer les dépenses de santé en contrôlant le prix des médicaments et en favorisant les génériques. L'industrie pharmaceutique a donc dû s'adapter en misant sur la visite médicale afin d'augmenter ses volumes de ventes pour préserver leurs marges (85). Selon une étude du cabinet Datamonitor, entre 1999 et 2001, 64% des entreprises pharmaceutiques ont augmenté leur nombre de visiteurs médicaux, et ce en moyenne de 21%. Selon le même rapport, à cette période, le budget marketing et commercial de l'industrie pharmaceutique représentait 15% du chiffre d'affaires, dont 11% rien que pour la visite médicale. Cela représente une part conséquente quand le budget dédié à la recherche et au développement représentait 20% du chiffre d'affaires (85). En 2001, en plein âge d'or de la visite médicale, la Cour des comptes estimait que l'industrie pharmaceutique possédait un visiteur médical pour trois médecins généralistes et dépensait entre 22 800 et 30 500 euros par médecin généraliste et par an en frais de marketing, dont une grande partie était pour la visite médicale (88).

En plus de la part de voix importante, les visiteurs médicaux possédaient différentes armes pour inciter les médecins à prescrire leurs médicaments. En effet, à cette époque où le contrôle de la visite médicale était très faible, les visiteurs médicaux et leurs laboratoires n'hésitaient pas à convier les médecins dans des établissements luxueux. De plus, l'industrie pharmaceutique pouvait proposer à des médecins de participer à des études contre une rémunération attractive. C'est pour éviter ce type de pratique qu'une première « loi anti-cadeaux » fut promulguée en 1993, pour éviter les avantages en nature tels que les voyages touristiques et mieux contrôler le type d'invitations. Pour cela, l'agrément de l'Ordre des médecins devint nécessaire pour s'assurer que les réunions organisées par l'industrie pharmaceutique avaient bien un but professionnel et éducatif pour les médecins. Cependant de nombreuses infractions étaient faites, ce qui obligera les pouvoirs publics à durcir les lois pour s'assurer de la libre prescription des médecins (88).

De plus, le médicament n'étant pas un produit commercial comme les autres, c'est en 2004 que fut signée la charte de l'information promotionnelle entre le LEEM et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) au nom de l'État. Cette charte vise à améliorer la qualité de l'information médicale délivrée aux professionnels de santé et favoriser le bon usage des médicaments. Elle reconnaît aussi le rôle du visiteur médical qui permet de « favoriser le bon usage des médicaments grâce à la qualité de l'information délivrée aux médecins par les entreprises qui les créent, les produisent et les distribuent » (89). De plus, la visite médicale doit « concourir à la qualité des traitements, tout en évitant le mésusage et les dépenses inutiles » (89). Cette charte amène surtout de nouvelles obligations légales aux visiteurs médicaux, notamment la remise obligatoire d'un résumé des caractéristiques du produit, un discours pertinent, vérifiable et non dénigrant, et la présentation de son identité et de l'entreprise qu'il représente. Le visiteur médical se doit aussi de faire une présentation objective de ses

médicaments en mentionnant obligatoirement les « indications thérapeutiques de l'autorisation de mise sur le marché, les posologies (en particulier les posologies pédiatriques si elles existent), les durées de traitement, les effets indésirables et les éléments de surveillance, les interactions médicamenteuses, la surveillance du traitement, les restrictions de prescription et les modalités de prise en charge » par l'assurance maladie. De plus, la formation et la certification des visiteurs médicaux deviennent obligatoires et contrôlées, tout comme la formation continue pour actualiser leurs connaissances et la préparation à la présentation orale. Enfin, de nouvelles règles de déontologie sont signées, notamment le respect du secret professionnel, le respect des modalités de visites régies par les cabinets médicaux, l'interdiction de cadeaux ou dédommagements pour obtenir des droits de visite, l'obligation de fournir à son entreprise les données de pharmacovigilance, ou encore l'obligation d'indiquer les modalités de remboursement et les divers conditionnements au regard de leur coût pour l'assurance maladie (89).

En résumé, le début du XXI<sup>e</sup> siècle est marqué par une révolution des bonnes pratiques de la visite médicale à l'initiative des pouvoirs publics, et marque la fin de l'âge d'or de la visite médicale tel que présenté ci-dessus.

#### **D. La visite médicale en médecine générale se réinvente**

C'est dans ce contexte de contrôle des pratiques des laboratoires et des visiteurs médicaux que la visite médicale a été obligé de se réinventer. Tout d'abord, les effectifs ont baissé à partir des années 2000. En France, entre 2003 et 2011, il est estimé que les effectifs de visiteurs médicaux sont passés de 24 000 à 17 300. Cette baisse est aussi visible en Europe et dans le monde (90). En plus du contrôle de plus en plus strict sur les pratiques, il existe plusieurs autres manières d'expliquer cette baisse. Premièrement, la croissance des nouveaux médicaments a fini par diminuer. En effet, l'industrie pharmaceutique s'est petit à petit recentrée vers de la recherche et du développement de traitements plus hospitaliers. Ils ont entamé des stratégies de rationalisation des portefeuilles en se concentrant sur les aires thérapeutiques à haut potentiel de croissance comme l'oncologie, l'hématologie et la virologie. Ces médicaments sont bien souvent réservés à un usage hospitalier ou nécessitent du moins une primo-prescription par un médecin spécialiste. Les médecins généralistes qui étaient auparavant la cible principale des entreprises pharmaceutiques le sont donc de moins en moins. Ainsi, les visiteurs médicaux se doivent de se concentrer de plus en plus sur les médecins hospitaliers, qui sont, la plupart du temps, moins investis dans cette relation médecin-industrie pharmaceutique et ont moins de temps à accorder à ces visiteurs (90,91). De plus, la raréfaction progressive des médecins généralistes a accentué ce phénomène, les visiteurs médicaux ayant de moins en moins de médecins à aller visiter, mais aussi un nombre croissant de médecins ne recevant plus la visite médicale à cause d'une surcharge de travail (90).

Une autre raison de cette transformation de la visite médicale fait suite à l'affaire du Benfluorex, ou MEDIATOR<sup>®</sup> de son nom commercial, qui a secoué le monde du médicament en 2010. Le MEDIATOR<sup>®</sup> était un médicament antidiabétique commercialisé par les Laboratoires Servier,

deuxième groupe pharmaceutique français en termes de chiffre d'affaires. Cependant, l'usage de ce médicament fut détourné. En effet, certains professionnels de santé le prescrivaient en tant que coupe-faim bien que cette indication ne soit pas répertoriée dans le RCP et donc dans le dossier d'AMM. Ce médicament, utilisé par plus de 5 millions de personnes, est accusé d'avoir causé le décès de près de 2 000 personnes, sans compter les personnes qui souffrent encore des effets indésirables à cause des risques de valvulopathies cardiaques que ce médicament impliquait. Par ailleurs, la plupart des victimes ne souffraient ni de diabète ni de cholestérol, ce qui montre, dans ce cas précis, le problème de prescription hors AMM (92,93).

Ce scandale a eu de nombreuses conséquences sur le système de santé français. La première est la prévention des conflits d'intérêts et le renforcement de l'indépendance de l'agence d'expertise sanitaire publique, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), via la loi Bertrand. Cette loi oblige désormais les décideurs et les professionnels de santé à divulguer tous leurs potentiels liens d'intérêts avec les industries pharmaceutiques. Tout comme l'industrie pharmaceutique qui doit désormais déclarer tous les liens d'intérêt partagés avec les professionnels de santé (94). La deuxième conséquence est le remplacement de l'AFSSAPS par l'ANSM dont le fonctionnement est réformé. Cette autorité est désormais financée par l'État et a exclu l'industrie pharmaceutique de son conseil d'administration qui comprend désormais des parlementaires ou des représentants de l'ordre des pharmaciens (95). Ensuite, le décret du 9 mai 2012 a permis de rétablir le contrôle *a priori* pour les publicités liées aux médicaments. Enfin, cette affaire a induit d'autres conséquences comme le renforcement de la pharmacovigilance, le renforcement de l'interdiction des « cadeaux » non déclarés aux professionnels de santé ou encore le renforcement du contrôle de la publicité (96).

De plus, une nouvelle charte de l'information promotionnelle a été signée en 2014 entre le LEEM et le CEPS après celle de 2004, afin de renforcer la qualité et la transparence de l'information promotionnelle des médicaments auprès des professionnels de santé. Cette révision de la charte permet de renforcer le contrôle sur les prescriptions et utilisations hors AMM, sur les cadeaux prohibés et les invitations à des repas, sur les conditions d'accès aux cabinets médicaux et aux établissements de santé, et sur la formation continue des visiteurs médicaux en introduisant une évaluation annuelle obligatoire. De surcroît, un renforcement de l'interdiction des échantillons de spécialités pharmaceutiques établi dans la charte de 2004 est opéré, avec l'interdiction dès lors des échantillons de produits cosmétiques, de compléments alimentaires et de dispositifs médicaux. Enfin, le LEEM et le CEPS se mettent d'accord sur la création d'un Observatoire national de l'information promotionnelle. Son rôle consistera à évaluer la qualité des pratiques de promotion à l'aide de critères objectifs, vérifiables et transparents. Ce dispositif permettra en outre de suivre de manière transparente les pratiques de chaque entreprise et de signaler tout écart au LEEM et au CEPS. Sur la base de ces signalements, le CEPS aura la possibilité de prendre des mesures disciplinaires à l'encontre des entreprises dont les pratiques ne seraient pas conformes aux principes de la charte (97).

Pour revenir à l'affaire du Benfluorex, celle-ci a été un point de bascule entre l'âge d'or des visiteurs médicaux et la visite médicale de ces dernières années. En effet, les effectifs de visiteurs médicaux en France sont passés de 24 000 à 17 300 entre 2003 et 2011. Ce nombre

n'était plus que de 12 282 fin 2016 selon les chiffres du LEEM. En 2004, il y avait 2 000 nouveaux diplômés par an contre seulement une trentaine en 2017 (98). Une autre preuve de ce changement drastique a été la suppression en 2015 de la quasi-totalité des forces de vente du laboratoire Servier, soit 610 postes sur 690 (91).

Selon un rapport de la HAS, cette affaire pourrait avoir eu un impact sur le nombre de médecins recevant la visite médicale. En effet, plusieurs études entre 2005 et 2009 ont montré que la proportion de médecins généralistes recevant la visite médicale était comprise entre 80 et plus de 85% (99–102). Tandis qu'en 2013, une étude a montré que les médecins généralistes étaient désormais 33% à ne plus recevoir les visiteurs médicaux (103). Cependant, le rapport de la HAS estime que cette diminution de médecins généralistes recevant la visite médicale était peut-être tout autant due au recentrage stratégique de l'industrie pharmaceutique sur les médicaments hospitalier plutôt que sur un effet directement lié à l'affaire MEDIATOR® (102).

Aujourd'hui, bien qu'une partie de la visite médicale se fasse effectivement à l'hôpital sur des traitements plus innovants en cancérologie, en immunologie, etc., les visiteurs médicaux sont toujours présents en médecine générale. Cependant les visiteurs ont fait leur révolution avec des cadeaux aux médecins totalement interdits, un discours plus éthique et porté sur l'amélioration de la qualité de vie des patients, et une information médicale de moins en moins commerciale. En effet, désormais les pharmacies, les kinésithérapeutes ou encore les infirmières qui n'ont pas de pouvoir de prescription sont régulièrement visités par les visiteurs médicaux afin de leur fournir des informations pouvant les aider dans leur pratique courante face aux patients.

## **E. La visite médicale face à l'essor du digital**

Depuis la démocratisation d'internet, le digital a pris une part très importante de notre quotidien et la visite médicale n'y a pas échappé. Avant, les documents mis à la disposition des visiteurs médicaux étaient uniquement papier avec principalement un aide de visite sous forme de PowerPoint imprimé. Mais aujourd'hui, tous les visiteurs médicaux possèdent une tablette tactile leur permettant de présenter un aide de visite électronique. Ces tablettes permettent aux visiteurs de gagner du temps lors de leurs présentations aux médecins des différentes informations liées aux médicaments comme les études ou la tolérance. De plus, une approche multicanal permet d'associer à la visite médicale et aux remis papiers des envois de courriels, des publicités sur les logiciels de prescription des médecins ou encore de la publicité sur les réseaux sociaux (104).

De plus, depuis les années 2010, les médecins accordent de moins en moins de temps à la visite médicale voire la refusent. La démocratisation du digital n'y est pas étrangère, car elle a permis une diversification et un accès simplifié à l'information. Désormais les médecins n'ont plus besoin des visiteurs médicaux s'ils prennent le temps de se former et de s'informer eux-mêmes sur internet ou grâce à des congrès virtuels. De surcroît, l'épidémie de Covid-19 a amplifié ce phénomène avec des patients encore plus présents en salle d'attente, donc une indisponibilité des médecins à recevoir la visite médicale, mais aussi un accroissement général de l'utilisation

des technologies digitales par les médecins et les laboratoires pharmaceutiques. Les visiteurs médicaux peuvent par exemple depuis cette crise réaliser des visites à distance. Cela a aussi permis une démocratisation des congrès et symposia à distance (104,105).

## **II. La visite médicale dans le domaine du respiratoire**

### **A. Le marché du respiratoire en médecine générale**

Selon le forum des sociétés pulmonaires internationales, près de 1 milliard de personnes dans le monde sont atteintes de maladies respiratoires chroniques comme la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), l'asthme, les allergies respiratoires, les cancers pulmonaires ou les maladies rares, et 4 millions de personnes en meurent prématurément (106). En France, ce sont près de 10 millions de personnes qui sont touchées par une maladie chronique des voies respiratoires (107). En médecine générale, l'industrie pharmaceutique concentre sa promotion sur deux pathologies, l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive, qui totalisent à elles seules 8 millions de patients atteints en France. Plus précisément, la promotion se fait sur trois classes thérapeutiques prescrites dans le cadre du traitement de fond de ces 2 maladies :

- Les associations CSI/LABA inhalées dans le traitement de fond de l'asthme
- Les associations LABA/LAMA inhalées dans le traitement de fond de la BPCO
- Les associations CSI/LABA/LAMA, ou triples thérapies dans le traitement de fond de la BPCO

#### ***1) Le marché des CSI/LABA inhalées***

Ce marché fluctue mensuellement, avec une délivrance de médicaments comprise entre 1,3 et 1,5 million de boîtes. Comme ces traitements sont majoritairement délivrés pour un mois, le nombre de patients traités estimé correspond à cette même fourchette. Parmi tous les traitements cités plus haut, seuls 4 font encore l'objet d'une promotion active chez les médecins généralistes. Ceux-ci sont RELVAR<sup>®</sup> du laboratoire GSK, INNOVAIR<sup>®</sup> du laboratoire Chiesi, GIBITER<sup>®</sup> du laboratoire Menarini et REVINTY<sup>®</sup> du laboratoire Menarini également. En décembre 2023, le médicament le plus prescrit était SYMBICORT<sup>®</sup> du laboratoire AstraZeneca avec près de 22,54% des délivrances, suivi par INNOVAIR<sup>®</sup> du laboratoire Chiesi avec 18,90% des délivrances. Ensuite venaient SERETIDE<sup>®</sup> et RELVAR<sup>®</sup> du laboratoire GSK avec respectivement 16,91% et 15,27% des délivrances. Suivaient enfin GIBITER<sup>®</sup> et REVINTY<sup>®</sup> du laboratoire Menarini avec respectivement 5,78% et 4,17% des délivrances. Les autres traitements cités dans le sous-chapitre des traitements en médecine générale comme ATECTURA<sup>®</sup> ou DUORESP<sup>®</sup> sont nettement moins prescrits avec moins de 1% de délivrances chacun (108).

Ce marché des CSI/LABA inhalées est un domaine très concurrentiel avec plusieurs laboratoires et plusieurs traitements qui se partagent les prescriptions de médicaments. Cependant, une différence peut-elle être observée entre les médicaments qui font l'objet d'une promotion active par des visiteurs médicaux, et les autres médicaments qui ne sont plus promus, afin de comprendre si le visiteur médical peut avoir un impact sur les ventes de son médicament ? La figure 14 montre l'évolution des ventes de ces médicaments sur un an entre décembre 2022 et décembre 2023. Les médicaments promus les plus activement (c'est-à-dire avec le plus de réseaux de visiteurs médicaux) à savoir RELVAR<sup>®</sup> et REVINTY<sup>®</sup>, ont vu leurs ventes progresser respectivement de 23,15% et 19,48%. INNOVAIR<sup>®</sup> toujours promu, mais avec une force de vente inférieure n'a ni évolué ni involué. GIBITER<sup>®</sup> qui possède une force de vente encore inférieure à involué de -3,67%. Enfin, les médicaments qui ne sont plus du tout promus, comme SYMBICORT<sup>®</sup> ou SERETIDE<sup>®</sup> ont tous deux involué sur l'année 2023 avec respectivement -7,51% et -10,29%. (108)

|                             | déc-22        | déc-23        | Évolution     |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| SYMBICORT <sup>®</sup>      | 24,37%        | 22,54%        | -7,51%        |
| <b>INNOVAIR<sup>®</sup></b> | <b>18,78%</b> | <b>18,90%</b> | <b>0,64%</b>  |
| SERETIDE <sup>®</sup>       | 18,85%        | 16,91%        | -10,29%       |
| <b>RELVAR<sup>®</sup></b>   | <b>12,40%</b> | <b>15,27%</b> | <b>23,15%</b> |
| <b>GIBITER<sup>®</sup></b>  | <b>6,00%</b>  | <b>5,78%</b>  | <b>-3,67%</b> |
| <b>REVINTY<sup>®</sup></b>  | <b>3,49%</b>  | <b>4,17%</b>  | <b>19,48%</b> |

*Médicaments en gras : médicaments faisant l'objet d'une promotion par des visiteurs médicaux*

*Figure 14 : Évolution des parts de marché des principaux CSI/LABA entre décembre 2022 et décembre 2023.*

Dans cet exemple, il est possible que l'augmentation des prescriptions de RELVAR<sup>®</sup> et REVINTY<sup>®</sup>, qui possèdent la plus grande force de vente avec plusieurs visiteurs médicaux dédiés à ces produits ait pu être favorisée par cette visite médicale. Toutefois, l'augmentation de ces prescriptions pourrait également s'expliquer par la simplicité de prise de ces deux traitements. En effet, ces-derniers amènent un réel bénéfice pour les patients, car ils sont composés des deux molécules les plus récentes, le furoate de fluticasone et le vilantérol, qui possèdent l'avantage d'avoir une posologie d'une inhalation par jour, contre deux au minimum pour leurs concurrents. L'asthme étant une maladie silencieuse, où les symptômes ne sont présents qu'au moment des crises, mais où l'inflammation reste présente si un traitement de fond n'est pas bien suivi, l'adhésion au traitement est donc primordiale. Il est ainsi possible que l'augmentation des prescriptions de ces deux médicaments soit le fruit d'un meilleur confort de prise pour les patients, qui augmentent leur adhésion à leur traitement. Il a été démontré que ces traitements, grâce à leur prise unique quotidienne, avaient deux fois plus de chance d'améliorer le contrôle de l'asthme par rapport aux traitements usuels. De plus, dans cette même étude, le nombre moyen d'inhalateurs de salbutamol utilisés était significativement inférieur avec ces traitements qu'avec les traitements usuels (109,110).

## 2) Le marché des LABA/LAMA inhalées

Ce marché fluctue avec une délivrance de médicaments d'environ 200 000 boîtes mensuelles. Il n'existe que quatre traitements dans cette classe thérapeutique et seulement deux font l'objet d'une promotion par la visite médicale, en l'occurrence ANORO® du laboratoire GSK et LAVENTAIR® du laboratoire Menarini.

En décembre 2023, le médicament le plus prescrit était ULTIBRO® du laboratoire Novartis avec près de 41,57% des délivrances, suivi par ANORO® du laboratoire GSK avec 36,64% des délivrances. Ensuite venait SPIOLTO® du laboratoire Boehringer Ingelheim avec 13,32% des délivrances et LAVENTAIR® du laboratoire Menarini avec 8,47% des délivrances (108).

Comme précédemment, existe-t-il une différence entre les médicaments promus ou non ? La figure 15 montre que la réponse est encore plus claire ici avec une progression des délivrances d'ANORO® et LAVENTAIR® en 2023 de respectivement +8,69% et +10,29%, tandis que les délivrances d'ULTIBRO® et SPIOLTO® ont involué de -4,08% et -12,88% (108). Pour ce qui est du bénéfice pour les patients, cela est moins clair que dans le cas des associations fixes CSI/LABA, car les traitements ont tous la même posologie d'une prise par jour et aucune étude n'a comparé directement ces médicaments. Cependant, les visiteurs médicaux ont à leur disposition des remis éducatifs pour les patients afin de les aider à mieux connaître leur maladie et à mieux se traiter. Pour ce qui est de l'industrie pharmaceutique, ces chiffres ne suffisent encore une fois pas à dire que la visite médicale a un impact positif sur les prescriptions de médicaments, mais il semble se dessiner une tendance positive sur les médicaments promus et une tendance négative sur les produits non promus.

|                   | déc-22        | déc-23        | Évolution     |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|
| ULTIBRO®          | 43,34%        | 41,57%        | -4,08%        |
| <b>ANORO®</b>     | <b>33,71%</b> | <b>36,64%</b> | <b>8,69%</b>  |
| SPIOLTO®          | 15,29%        | 13,32%        | -12,88%       |
| <b>LAVENTAIR®</b> | <b>7,68%</b>  | <b>8,47%</b>  | <b>10,29%</b> |

*Médicaments en gras : médicaments faisant l'objet d'une promotion par des visiteurs médicaux*

*Figure 15 : Évolution des parts de marché des LABA/LAMA entre décembre 2022 et décembre 2023.*

## 3) Le marché des CSI/LABA/LAMA ou triples thérapies inhalées

Ce marché est aujourd'hui le plus concurrentiel en médecine générale. En effet, il y a quatre traitements dans cette classe thérapeutique, les quatre étant promus par des visiteurs médicaux. Le marché représente entre 160 000 et 170 000 traitements délivrés chaque mois, mais ce marché augmente chaque mois dû à cette pression de visite médicale. Les traitements de la classe sont TRELEGY® du laboratoire GSK, TRIMBOW® du laboratoire Chiesi, ELEBRATO® du laboratoire Menarini et TRIEXO® du laboratoire AstraZeneca.

La figure 16 montre qu'en décembre 2023, TRELEGY® représentait 39,86% des prescriptions avec une involution de -4,55% sur l'année. TRIMBOW® représentait 38,95% des prescriptions et évoluait de 4,51% sur l'année. ELEBRATO® représentait 12,28% des prescriptions et involuait de -5,90%. Enfin TRIEXO® représentait seulement 5,46% des prescriptions, mais évoluait fortement de 31,88% (108).

|                  | déc-22        | déc-23        | Évolution     |
|------------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>TRELEGY®</b>  | <b>41,76%</b> | <b>39,86%</b> | <b>-4,55%</b> |
| <b>TRIMBOW®</b>  | <b>37,27%</b> | <b>38,95%</b> | <b>4,51%</b>  |
| <b>ELEBRATO®</b> | <b>13,05%</b> | <b>12,28%</b> | <b>-5,90%</b> |
| <b>TRIXEO®</b>   | <b>4,14%</b>  | <b>5,46%</b>  | <b>31,88%</b> |

*Médicaments en gras : médicaments faisant l'objet d'une promotion par des visiteurs médicaux*

*Figure 16 : Évolution des parts de marché des triples thérapies entre décembre 2022 et décembre 2023.*

Il est très difficile ici de déceler une tendance quant à l'impact de la visite médicale, d'autant plus que les spécialistes représentent une part importante des prescriptions et que sur une grande partie de l'année 2023, la prescription initiale était réservée aux pneumologues. Cela n'empêchait pas une partie importante des médecins généralistes de primo prescrire, mais il est difficile de connaître précisément la part de médecins généralistes qui instaurent des triples thérapies, et la part de ceux-ci qui renouvelaient uniquement les prescriptions des spécialistes. De plus, des visiteurs médicaux étaient aussi employés pour visiter uniquement les pneumologues.

## **B. La promotion mise en place par les laboratoires**

### **1) La visite médicale**

Certains acteurs se sont désengagés de la visite médicale chez le médecin généraliste, mais ce n'est pas le cas de tous. La visite médicale a encore toute sa place, notamment car le but premier de la visite médicale est l'information. Les médecins, et en particulier les médecins généralistes, se doivent de connaître un grand nombre de maladies et de médicaments. Ainsi le rôle principal des entreprises pharmaceutiques est de leur délivrer une information en les laissant se faire leur propre avis sur l'ensemble des médicaments qui leur sont présentés. De plus, les informations telles que les effets indésirables, les contre-indications ou le bon usage ont besoin d'être retenues par le médecin pour sa pratique quotidienne, et l'impact d'un visiteur médical en présentiel serait nécessairement plus grand sur la mémorisation que si le médecin devait aller chercher toutes les informations par lui-même.

Dans leur pratique quotidienne, les visiteurs médicaux ont un certain nombre d'outils pour présenter leurs médicaments aux médecins, à commencer par l'aide de visite électronique énoncé dans le sous-chapitre « La visite médicale face à l'essor du digital ».

Celui-ci contient toutes les informations utiles au médecin et au visiteur médical pour répondre aux questions éventuelles. Cet aide de visite est contrôlé a priori par l'ANSM pour s'assurer du respect de l'AMM et des recommandations de la HAS, que la présentation est objective et de nature à favoriser le bon usage et que les informations contenues ne sont pas trompeuses (78). Ainsi cet aide de visite contient obligatoirement :

- Le nom des molécules, les indications, les interactions médicamenteuses, les précautions d'emploi, les effets indésirables, etc., c'est-à-dire tout le Résumé des Caractéristiques du Produit,
- Les études d'efficacité voire les études de supériorité à d'autres médicaments si elles existent,
- La tolérance,
- Le bon usage du médicament.

En plus de cet aide de visite électronique, les visiteurs médicaux ont bien souvent à leur disposition différents outils papier pour présenter objectivement le médicament, ou des outils qui ont vocation à présenter la pathologie sans faire mention du médicament. L'objectif de ces remis est de fournir aux médecins des informations et connaissances qui leur seront utiles dans leur pratique.

## **2) Les congrès**

Les congrès médicaux sont des événements scientifiques sur des thèmes définis. Ce sont des événements très appréciés des professionnels de santé, car ils leur permettent d'en apprendre davantage sur les nouveautés en lien avec leur profession, notamment par la tenue de symposia, de discuter des dernières avancées scientifiques, de partager des connaissances et des idées. Ces congrès exercent un rôle très important dans la formation continue des professionnels de santé. Il existe des congrès à grande échelle pouvant accueillir jusqu'à plusieurs milliers de médecins. Dans le domaine du respiratoire, le Congrès Francophone d'Allergologie, le Congrès de Pneumologie de Langue Française ou encore le congrès international de la European Respiratory Society sont les plus connus. Il existe aussi des congrès plus petits et plus accessibles où se regroupent une ou plusieurs centaines de médecins. Par exemple les congrès Preuves et Pratiques, des congrès de médecine générale qui ont lieu toute l'année dans différentes villes de France.

Les différents laboratoires de l'industrie pharmaceutique sont régulièrement sollicités par les organisations de congrès afin de sponsoriser ces événements en tenant des stands partenaires sur lesquels sont présents les visiteurs médicaux et les responsables médicaux en région qui ont pour but d'apporter une information scientifique et médicale en réponse aux demandes des professionnels de santé. Les laboratoires pharmaceutiques ont aussi la possibilité d'organiser des symposia. Ces conférences sont souvent tenues par un spécialiste reconnu de la maladie sur laquelle porte le symposium, un leader d'opinion qui peut présenter des résultats d'étude ou

ouvrir diverses discussions sur une pathologie. Ces conférences sont souvent un moment apprécié d'échange de connaissances, de bonnes pratiques et d'informations entre les médecins. Le rôle des visiteurs médicaux lors de ces congrès est de rencontrer les professionnels de santé dans un autre contexte afin de favoriser et améliorer la relation existante avec eux.

### ***3) Les réunions professionnelles (RP)***

Les Réunions Professionnelles (RP) sont des événements organisés par les visiteurs médicaux pour présenter un sujet en lien avec la pratique médicale des médecins. Ces réunions sont souvent animées par un expert de la pathologie, par exemple un pneumologue reconnu dans le cas de l'aire thérapeutique respiratoire, afin qu'il présente un sujet choisi aux autres médecins présents. Ces RP se font souvent en petit comité, c'est donc un bon moyen pour les médecins d'échanger sur leurs pratiques et de poser leurs questions à un expert. De plus, cela permet aux médecins d'un même secteur de partager leurs connaissances et leurs expériences diverses.

### ***4) Les outils digitaux***

L'industrie pharmaceutique possède aujourd'hui de nombreux outils digitaux pour interagir avec les professionnels de santé. En plus des aides de visite électroniques, les symposia et les réunions professionnelles se font de plus en plus régulièrement à distance, permettant d'interagir avec un nombre plus important de médecins. Bien sûr, ces événements existent aussi sous un format hybride où certains professionnels de santé sont présents lors de l'événement et d'autres le suivent à distance depuis chez eux ou depuis leur cabinet. De plus, chaque laboratoire pharmaceutique a désormais un site internet dédié aux professionnels de santé afin qu'ils puissent se renseigner eux-mêmes sur les médicaments du laboratoire, les pathologies en lien avec ceux-ci et les conseils de bon usage. Les emails, les publicités sur les sites médicaux spécialisés et les publicités sur les logiciels de prescription sont aussi un moyen d'interagir avec un nombre conséquent de professionnels de santé, cependant il est démontré que l'impact sur la mémorisation du contenu est plus faible que la visite médicale en présentiel, les congrès et les réunions professionnelles (104).

Enfin, pendant l'épidémie de Covid-19, les visites médicales à distance ou par téléphone se sont développées, cependant, celles-ci ont depuis diminué, car l'impact sur la mémorisation des médecins était plus faible que la visite en présentiel, les congrès et les RP. De plus, le nombre de médecins qui acceptent ces formes d'interactions est plus faible que ceux recevant la visite médicale en présentiel. En effet, en France, le nombre de médecins estimant que les interactions à distance sont moins bien qu'en personne s'élève à 58%, tandis que ceux estimant qu'elles sont meilleures sont de 4% (104).

### **III. Intérêts et limites de la visite médicale**

#### **A. Intérêts pour les médecins**

Les médecins généralistes, en tant que pierre angulaire du parcours de soins des patients, doivent nécessairement avoir certaines connaissances sur la majorité des pathologies courantes existantes et les traitements qui leur sont associés. De plus, la médecine est un domaine en constante évolution où les découvertes de nouvelles thérapeutiques, de nouveaux diagnostics, de nouvelles technologies et où les avancées médicales sont constantes. C'est pour ces raisons que la formation continue des médecins est essentielle (111). D'ailleurs, l'article R4127-11 du code de la santé publique indique que « tout médecin entretient et perfectionne ses connaissances dans le respect de son obligation de développement professionnel continu » (112). Ce même article est repris en tant qu'article 11 du code de déontologie médicale (113). Afin de se former continuellement, les médecins ont plusieurs possibilités comme participer à des congrès, effectuer des formations à l'université, passer des Diplômes Universitaires (DU), suivre des cours en ligne ou des webinaires, lire la presse médicale, s'informer sur les sites internet spécialisés, etc.

Les médecins ont aussi la possibilité de recevoir des visiteurs médicaux qui leur apporteront une information actualisée sur les nouvelles thérapeutiques de l'industrie pharmaceutique et sur le bon usage de ces médicaments afin de les aider à mieux diagnostiquer et à mieux prendre en charge leurs patients. Les visiteurs médicaux permettent aussi de transmettre les informations du cadre réglementaire de la prescription permettant une meilleure connaissance des pathologies et des traitements. Enfin, les visiteurs médicaux sont un relai important dans les déclarations de pharmacovigilance, car ils sont tenus de transmettre toutes ces informations à leur employeur (114).

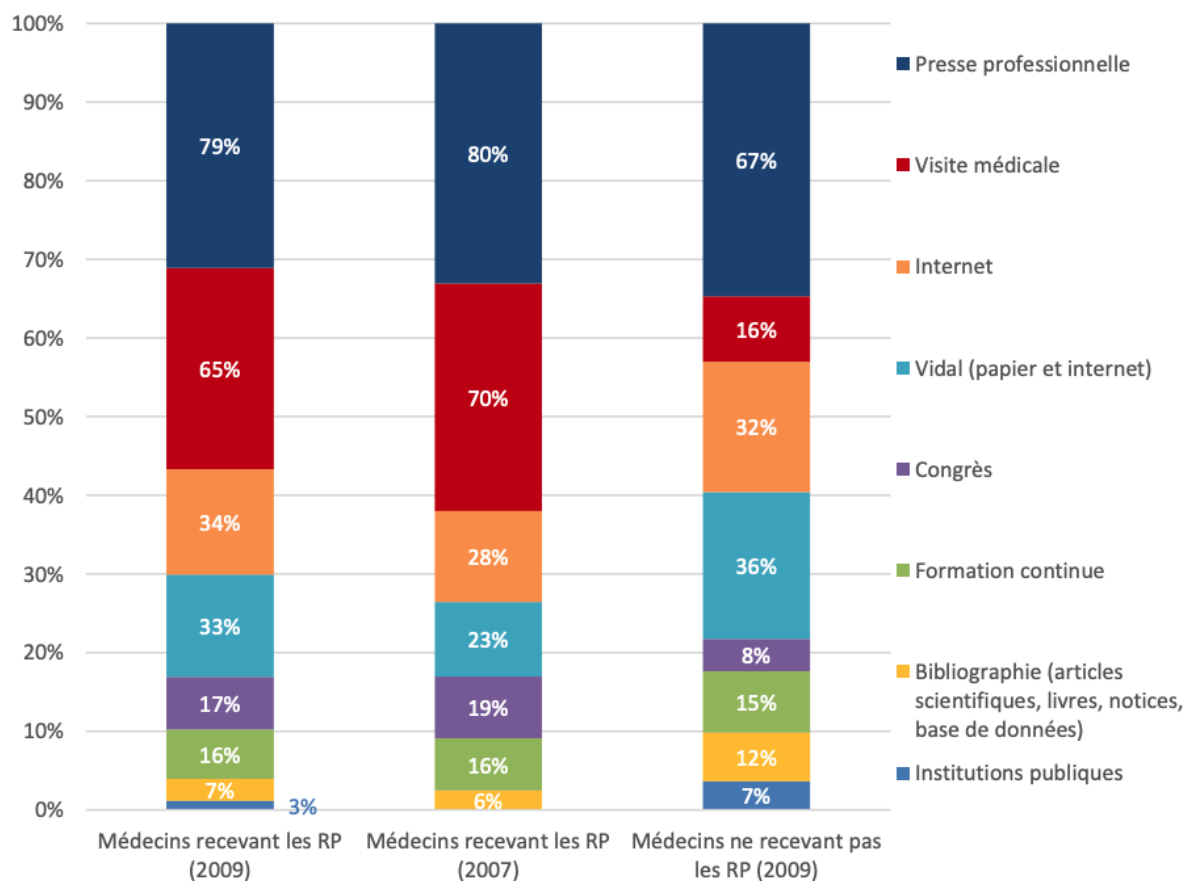
De nombreuses études ont été réalisées afin de connaître l'utilité perçue de la visite médicale. Dans la majorité des études, les professionnels de santé estiment que l'information qui leur est fournie par les visiteurs médicaux a une utilité (102). Sur une quinzaine d'études analysées par la HAS dans sa revue systématique de la littérature sur les interactions des professionnels de santé avec l'industrie pharmaceutique, 63% des professionnels de santé en exercice estiment que l'information délivrée par les visiteurs médicaux est utile (102). Plus précisément en France, trois études ont montré que les médecins généralistes étaient attachés à la visite médicale, et que celle-ci leur permettait de « renouveler leurs connaissances » et de les aider lors de la démonstration de matériels réalisée par les visiteurs médicaux (100,102,115,116). Dans sa revue systématique, la HAS analyse aussi que les professionnels de santé accordent un intérêt supplémentaire à la visite médicale quand celle-ci concerne des nouveaux médicaments (102).

Cependant, la frontière est mince entre l'objectif éducatif et l'objectif commercial des visiteurs médicaux, et les médecins en ont bien conscience. Malgré tout, plusieurs études ont montré que ce biais n'empêche pas les médecins d'être satisfaits des relations qu'ils ont avec les visiteurs médicaux. Bien que conscients du caractère partial de l'information dispensée par les visiteurs médicaux et de leur objectif de ventes, les professionnels de santé jugent cette information utile

et d'une qualité satisfaisante, particulièrement en ce qui concerne les nouveaux médicaments (99,102,117,118).

Les professionnels de santé remarquent aussi que les visiteurs médicaux choisissent ce qu'ils disent, et que ce n'est pas toujours cohérent, ou du moins incomplet, avec les documents papiers ou digitaux qui sont bien plus exhaustifs, notamment car ils doivent obtenir un visa de publicité de la part de l'ANSM. Ainsi, de par l'objectif promotionnel des visiteurs médicaux, ces derniers ont une tendance à accentuer leur discours sur l'efficacité de leurs médicaments, voire à l'exagérer selon les professionnels de santé. Ce discours centré sur l'efficacité est associé au fait que les visiteurs médicaux ne communiquent que rarement sur la tolérance, les effets indésirables ou les contre-indications par exemple (102,119,120). Malgré cela, les professionnels de santé ont suffisamment confiance en leurs connaissances et leur sens critique pour discerner le vrai du faux, l'utile de l'inutile. Selon une étude portant sur des médecins généralistes français, 81% d'entre eux estiment « qu'ils disposent du sens critique nécessaire pour faire le tri dans les informations qui leur sont délivrées » par les visiteurs médicaux (102,115).

De plus, la HAS a réalisé une étude en 2009 afin de connaître les principales sources d'informations des médecins libéraux en France. Deux populations étaient étudiées, les médecins recevant la visite médicale et les médecins ne la recevant pas. Ces deux populations étaient comparées avec une précédente étude de médecins recevant la visite médicale en 2007, deux années plus tôt. Cette enquête, représentée sur la figure 17, montre que pour tous, la presse professionnelle est la principale source d'information médicale au quotidien (entre 67% et 80% de citations). La visite médicale, que ce soit en 2007 ou en 2009, était la deuxième source d'information des médecins la recevant avec 70% et 65% des médecins qui citaient cette source (99).



RP : Représentants de l'industrie

Les étiquettes de données en % représentent les taux de citation tels que rapportés dans l'étude.

Figure 17 : Principales sources d'information des médecins libéraux (99).

Cette enquête montre ainsi que la visite médicale est une source importante d'informations pour les médecins. Cependant ces chiffres datent de 2009, il est possible que ce nombre soit moins important en 2024, avec le développement des sources sur internet.

En conclusion, tous les professionnels de santé n'ont pas le même point de vue sur la promotion par démarchage, notamment les plus jeunes, ce qui explique peut-être aussi la diminution du nombre de médecins recevant la visite médicale. Cependant, il semble qu'une majorité de professionnels de santé estiment que la visite médicale leur est utile, d'autant plus lorsqu'il leur est présenté de nouveaux médicaments. Ces professionnels de santé ont bien conscience que le discours des visiteurs médicaux a un objectif promotionnel et qu'il ne peut pas être totalement impartial, mais ils estiment avoir l'esprit critique nécessaire pour discerner l'éducatif du promotionnel et ainsi faire leurs propres choix de prescription.

## B. Intérêts pour les patients

En parlant d'intérêts à la visite médicale, ceux des médecins et des patients sont intimement liés. En effet, toute la partie éducative des informations délivrées aux médecins a pour but la bonne prise en charge de leurs patients. C'est ainsi que tout l'intérêt de la visite médicale se traduit, car en se tenant informés des nouvelles options thérapeutiques, les patients bénéficieront des derniers médicaments, mais aussi de toutes les informations de bon usage, d'effets indésirables potentiels, de contre-indications, d'interactions médicamenteuses, etc. L'intérêt des patients est d'autant plus crucial dans le cas des affections respiratoires comme l'asthme et la BPCO pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ces maladies exigent souvent des traitements de fond, ce qui implique qu'elles sont souvent des pathologies à gérer à vie pour les patients. Dans ce contexte, le concept de « patients experts » acquiert une importance significative. En effet, depuis les années 2000, les patients ne recherchent plus uniquement un rapport paternaliste avec leurs médecins. Aujourd'hui, ils aspirent à être des acteurs actifs de leur propre santé, voire à être des "partenaires de soins", ce qui implique qu'ils ne se contentent plus de suivre aveuglément les instructions de leurs médecins, mais qu'ils souhaitent comprendre pleinement les décisions prises par les professionnels de santé. En prenant en charge leur propre santé, ils sont plus à même de comprendre et de suivre les conseils en matière d'hygiène et de régime alimentaire, ainsi que de participer activement au choix de leurs traitements et au suivi de leur maladie. Le patient n'est ainsi plus une victime de sa propre maladie, mais c'est un individu à traiter dans son ensemble, capable de posséder des compétences de soins pour entrer dans un processus de décision partagé (121).

C'est dans ce contexte que les visiteurs médicaux ont toute leur place. En effet, ces derniers peuvent agir par l'intermédiaire du médecin comme des facilitateurs dans la connaissance des pathologies, notamment en prodiguant des conseils au médecin sur la prise en charge, sur les règles hygiéno-diététiques, sur le suivi de la maladie, etc. D'autant plus dans le cas des maladies respiratoires où la majorité des traitements se prennent avec un dispositif inhalé, le visiteur médical a sa place, car il peut présenter les avantages et inconvénients du dispositif au médecin, qui le présentera lui-même à ses patients. Les patients auront donc le choix entre les différents traitements contenus dans les différents dispositifs en fonction de leurs préférences de posologie ou d'utilisation. Ce choix éclairé du patient est encore plus important au regard de la difficulté d'adhésion au traitement des pathologies respiratoires. Pour rappel, la revue systématique de Bhattarai et al. en 2020 a rapporté des taux de non-adhésion aux médicaments contre la BPCO de 22 % à 93 % et plus de la moitié des études incluses faisant état d'une non-observance chez plus de 50 % des patients (61).

L'utilisation des dispositifs inhalés est un réel problème dans les maladies respiratoires. Van Der Palen et al. l'ont montré dans une étude de 2016 où les erreurs d'utilisation de différents dispositifs ont été étudiées chez des patients naïfs aux dispositifs inhalés et après avoir lu la notice d'utilisation. Ce qui était recherché par les investigateurs était le taux d'erreurs critiques, c'est-à-dire une erreur ayant pour conséquence probable une inhalation significativement réduite de médicament délivré, ainsi que le nombre de patients nécessitant une explication orale. En fonction des inhalateurs, la proportion de patients ayant réalisé une erreur critique variait

entre 5% et 60% et la proportion de patients nécessitant une explication orale variait entre 30% et 85% (122). Ces résultats montrent la complexité de certains dispositifs et la nécessité pour le patient d'avoir son mot à dire sur le choix de l'inhalateur, ainsi que l'importance de l'explication orale du médecin. Ces chiffres permettent aussi d'expliquer en partie la mauvaise adhésion aux traitements des patients. Les visiteurs médicaux ont donc un rôle à jouer dans la présentation des dispositifs inhalés aux médecins et les conseils qu'ils pourront leur prodiguer.

Les visiteurs médicaux ont un autre rôle à jouer dans l'éducation thérapeutique des patients, notamment pour la prévention des crises et des exacerbations. En effet, les crises sévères d'asthme et les exacerbations d'asthme et de BPCO sont responsables de nombreuses hospitalisations et d'un risque de décès. Il est donc nécessaire d'informer les patients sur les risques de celles-ci, notamment grâce à l'éducation thérapeutique. Pour cela, les médecins doivent déterminer des objectifs clairs et précis avec leurs patients, négocier avec eux, évaluer l'atteinte des objectifs et la détermination des patients, et enfin toujours trouver de nouveaux objectifs. Dans le cas de l'asthme, cela passe par une prévention accrue via le contrôle de la maladie et de l'adhésion au traitement, ainsi qu'une autonomisation dans la gestion de ces exacerbations, notamment par la prise rapide de corticoïdes oraux à domicile. Selon Mahay et al., tous les patients asthmatiques devraient pouvoir « bénéficier d'une éducation à l'autogestion », notamment grâce à un plan d'action écrit avec le médecin (123). Dans le cas de la BPCO, les objectifs sont les mêmes, en y ajoutant un travail à faire sur l'arrêt du tabac et l'augmentation de l'activité physique. Selon Surpas, le plan d'action doit regrouper « les coordonnées des professionnels de santé, le traitement habituel du patient, les actions à entreprendre pour rester dans le meilleur état de santé possible, les signes d'alarme et la conduite à tenir, les signes témoignant de la gravité de l'exacerbation et la conduite à tenir » (124). Outre la transmission d'informations aux médecins, les visiteurs médicaux peuvent jouer un rôle crucial dans les efforts d'éducation thérapeutique. Cela peut se traduire par un accompagnement des professionnels de santé à travers la mise en place de réunions de formation animées par des experts, ainsi que par des discussions conjointes avec le médecin et l'équipe marketing concernant les outils potentiels pouvant bénéficier aux patients. Ces outils peuvent être à destination des professionnels de santé donc ils incluent des moyens d'évaluer la maladie, d'approfondir la connaissance de celle-ci, ou encore de promouvoir un usage approprié du traitement, entre autres exemples. Mais ils peuvent aussi être à destination des patients, le médecin faisant donc le lien entre le visiteur médical et celui-ci. Ces outils appelés remis environnementaux sont distribués par les médecins aux patients et ne font aucune mention des médicaments sur le remis. Ils sont utiles pour aider les patients à accroître leurs connaissances de la maladie, les aider à reconnaître et à gérer des crises et des exacerbations, ou encore les aider à mieux utiliser les dispositifs inhalés.

La relation de confiance entre le médecin et le visiteur médical est donc nécessaire, car elle contribue à la qualité de soin des patients et cela ne doit pas être oublié malgré l'objectif commercial qui résulte de la pratique de la visite médicale.

## **C. Intérêts pour les pharmaciens d'officine**

Ces dernières années, le rôle des pharmaciens a évolué de manière significative, s'étendant bien au-delà de la simple délivrance de médicaments. Aujourd'hui, ils exercent une multitude de missions qui apportent une contribution essentielle à la santé et au bien-être de la société. Dans le cas des maladies respiratoires, les pharmaciens jouent différents rôles qui vont du conseil sur l'utilisation des dispositifs, à la prévention et la gestion des crises et des exacerbations, en passant par des conseils sur la nutrition et le mode de vie. De plus en plus, les pharmaciens sont sollicités pour assurer le suivi et la gestion des traitements chroniques, ce qui contribue à améliorer l'observance thérapeutique et à prévenir les complications associées à ces maladies. Toutes les notions d'éducation thérapeutique vues précédemment s'appliquent également aux pharmaciens, mais en tant que premier relais d'informations vers lequel se tournent les patients, ils ont le pouvoir d'agir plus rapidement que les médecins. Bien que ces derniers n'aient pas de pouvoir de prescription sur les traitements de maladies respiratoires, les visiteurs médicaux ont le devoir d'aller visiter les pharmaciens afin de les aider notamment à former leurs équipes sur les conseils de bon usage et les règles hygiéno-diététiques entre autres. Ils peuvent également, comme avec les médecins, entamer des réflexions sur des besoins non couverts comme des outils d'éducation thérapeutique qui pourraient être utiles aux patients.

## **D. Intérêts pour l'industrie pharmaceutique**

Tous les acteurs des marchés de l'asthme et de la BPCO n'ont pas le même avis sur la visite médicale. Certains laboratoires pharmaceutiques continuent d'investir sur cette forme de communication, quand d'autres limitent leur nombre de visiteurs médicaux, voire même suppriment totalement les réseaux de visiteurs en médecine générale pour se concentrer sur les médicaments hospitaliers. Mais il y a de nombreux avantages à la visite médicale pour l'industrie pharmaceutique.

Tout d'abord, les visites en présentiel sont le canal de communication le plus efficace pour interagir avec les médecins, que ce soit en termes d'impact de la communication qu'en termes de nombre de médecins pouvant être exposés à ce canal de communication. Cela est représenté sur la figure 18, une matrice réalisée par Smart Pharma Consulting pour illustrer l'efficacité des différents canaux de communication.

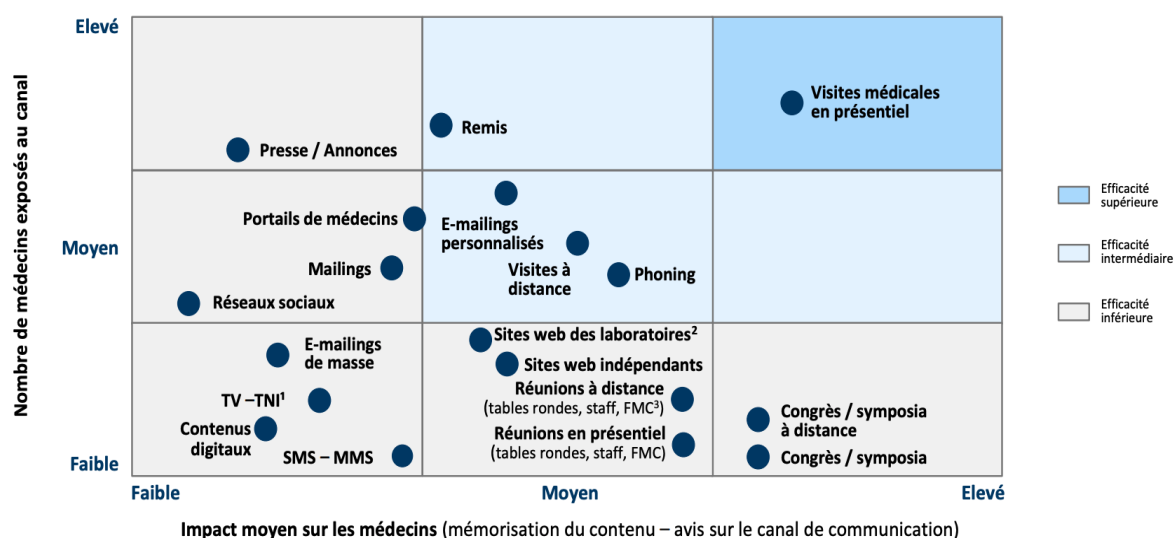


Figure 18 : Matrice d'évaluation de l'efficacité des canaux de communication (104).

Comme le montre cette matrice, aucun canal de communication n'est plus efficace que la visite médicale en présentiel. Les congrès et symposia qu'ils soient réalisés en présentiel ou à distance ont un impact similaire sur la mémorisation du contenu par les médecins, mais le nombre de médecins assistant à ces congrès est très limité. Les autres canaux de communication utilisés par l'industrie pharmaceutique comme les emails, les contenus digitaux ou les annonces dans la presse ont un impact très faible sur les médecins, ce qui limite leur utilité (104).

Il est aussi observé que les interactions en présentiel sont privilégiées par rapport à celles en distanciel. En effet, selon la même étude, les médecins français sont 58% à penser que ces interactions en personne sont de meilleure qualité qu'à distance, ils sont 25% à penser qu'elles sont de qualité équivalente, et ils ne sont que 4% à estimer que les interactions à distance sont meilleures (104).

Un autre intérêt pour l'industrie pharmaceutique de continuer la visite médicale est que celle-ci a effectivement un impact sur les professionnels de santé visités, et plusieurs études le montrent. Selon l'analyse de la HAS, « le nombre de prescriptions augmente en fonction des contacts promotionnels » (102). Darmon et al. en 2015 mettaient aussi en évidence l'impact de la visite médicale sur les médecins généralistes français, sur la fréquence de leurs prescriptions qui croît en fonction de la fréquence des visites médicales (125). D'autres études au niveau mondial montrent un lien statistique entre l'augmentation des prescriptions de médicaments et les dépenses promotionnelles de l'industrie pharmaceutique, les contacts avec les visiteurs médicaux, et le parrainage par l'industrie de conférences et symposia (102).

De la même manière, la revue systématique de la HAS met en évidence le fait qu'après la visite d'un délégué médical, la majorité des médecins comptent prescrire le médicament promu ; et que les professionnels de santé prescrivent plus les nouveaux médicaments s'ils reçoivent la visite d'un délégué médical (102).

De plus, comme le montre la figure 19, bien qu'une grande majorité de professionnels de santé ont un avis défavorable à la visite médicale sur les plans du manque d'objectivité des visiteurs médicaux et de la conscience de leur objectif promotionnel, cela ne les empêche pas d'être une majorité à considérer ces visites comme de qualité, ayant une utilité globale pour eux, ainsi qu'une utilité sur la connaissance des nouveaux médicaments (102).

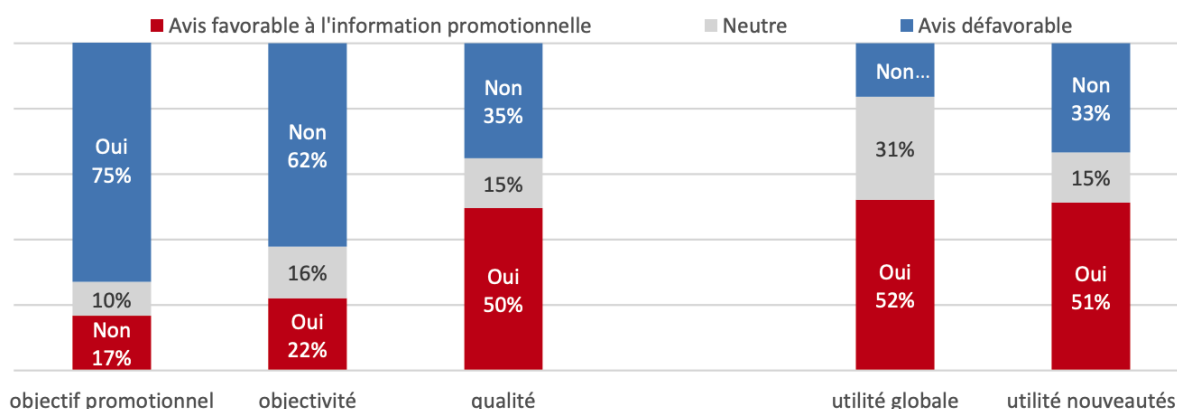


Figure 19 : Perception de la qualité et de l'utilité de l'information promotionnelle selon différents critères d'appréciation par les professionnels et les étudiants (102).

Cependant il est clair que différents facteurs peuvent entrer en jeu pour influencer ces chiffres, notamment sur la personnalité du prescripteur, mais aussi sur celle du visiteur médical. Ce dernier se doit d'être professionnel, sympathique et montrer de l'intérêt pour le médecin et ses patients, mais il doit en plus avoir un discours de qualité. Un autre facteur qui influence la prescription des médecins est la réputation du laboratoire pharmaceutique, ce qui démontre que des bonnes relations entre les médecins et les visiteurs médicaux sont essentielles dans cette relation (102). Ces données sont confirmées par le rapport de Smart Pharma selon lequel, les trois inducteurs de préférence considérés comme très important par les médecins sont les activités de recherche et développement du laboratoire, la relation avec les visiteurs médicaux, et le fait que ces derniers fournissent une information adaptée (104).

En conclusion, les visiteurs médicaux jouent un rôle crucial dans la promotion des médicaments auprès des professionnels de la santé, et dans l'accès à la connaissance des patients de leur maladie, ainsi que sur le bon usage de leurs traitements. En allant rendre visite aux professionnels de santé, ils peuvent leur fournir des informations détaillées sur le bon usage, les indications, les avantages et la tolérance des médicaments du laboratoire, ainsi que sur les dernières données relatives aux pathologies présentées. Ces professionnels de santé, en plus d'améliorer leurs pratiques de soins, pourront ensuite transmettre ces informations de manière pédagogique à des patients toujours plus en recherche d'une relation équilibrée avec leur médecin. Ils fournissent aussi une éducation médicale continue aux professionnels de santé sur les nouveaux développements dans le domaine médical, les avancées technologiques et les données cliniques pertinentes. Enfin, les visiteurs médicaux contribuent à établir et à entretenir des relations professionnelles avec les médecins, les pharmaciens et d'autres professionnels de santé.

## **E. Les limites de la visite médicale**

Plusieurs limites à la visite médicale ont déjà été évoquées. La première, qui est due à l'industrie pharmaceutique elle-même, est la stratégie de « rationalisation des portefeuilles de médicaments » entamée il y a quelques années. En effet, les laboratoires pharmaceutiques réorientent désormais leurs stratégies vers les domaines thérapeutiques à fort potentiel de croissance tels que l'oncologie ou l'immunologie, tout en cherchant à se désengager de leurs activités moins rentables comme les produits de santé grand public ou les médicaments de médecine générale. Par conséquent, les médecins généralistes, autrefois ciblés principalement par les entreprises pharmaceutiques, le sont de moins en moins. Les visiteurs médicaux se tournent de plus en plus vers les médecins hospitaliers, qui disposent généralement de moins de temps à consacrer à ces visites. De plus, les médicaments phares de l'âge d'or de la visite médicale sont progressivement confrontés à l'arrivée de génériques et entrent donc petit à petit dans le domaine public. Cette réorientation stratégique pourrait amener à une formation continue dégradée pour les médecins généralistes. Ces derniers ne seraient plus aussi bien mis au courant de l'arrivée des nouvelles molécules et des nouvelles avancées thérapeutiques. Ils pourraient bien sûr continuer à se former seuls, sur internet, en participant à des congrès ou autres, mais l'impact fort de la visite médicale sur la mémorisation entraînerait une perte de chance pour ces médecins de se tenir informer des nouvelles thérapeutiques, et in fine se répercuter sur la prise en charge des patients.

De plus, avec la conjoncture actuelle qui veut que les médecins soient de moins en moins nombreux, avec des patients qui eux le sont de plus en plus, et donc un temps qui est de plus en plus limité, les médecins en particulier les généralistes accordent de moins en moins de temps à la visite médicale. Selon le rapport de Smart Pharma datant de 2021, le nombre de médecins recevant la visite médicale passerait de 50% en 2018 à 30% en 2024. Ces mêmes médecins accorderaient aussi moins de visites, 4,5 par an et par visiteur en 2018 à 2,5 en 2024, et des visites moins longues, passant d'une moyenne de 11 minutes en 2018 à 7 minutes en 2024 (104).

Une autre limite de la visite médicale est causée par ce double objectif de l'industrie pharmaceutique, former les professionnels de santé tout en possédant des objectifs de ventes pour que le chiffre d'affaires soit en partie réinvesti dans la recherche et le développement. Cela amène une méfiance de la part des professionnels de santé sur le discours des représentants de l'industrie pharmaceutique. D'après Mauvais en 2009, la majorité des médecins percevaient le discours des visiteurs médicaux comme une source peu ou pas crédible et seuls 23% des médecins généralistes estimaient ce discours très crédible, soit bien loin derrière le Vidal, les guides de la HAS, internet ou encore des informations venant de confrères (115). La crédibilité perçue des différentes sources d'informations se trouve dans la figure 20.

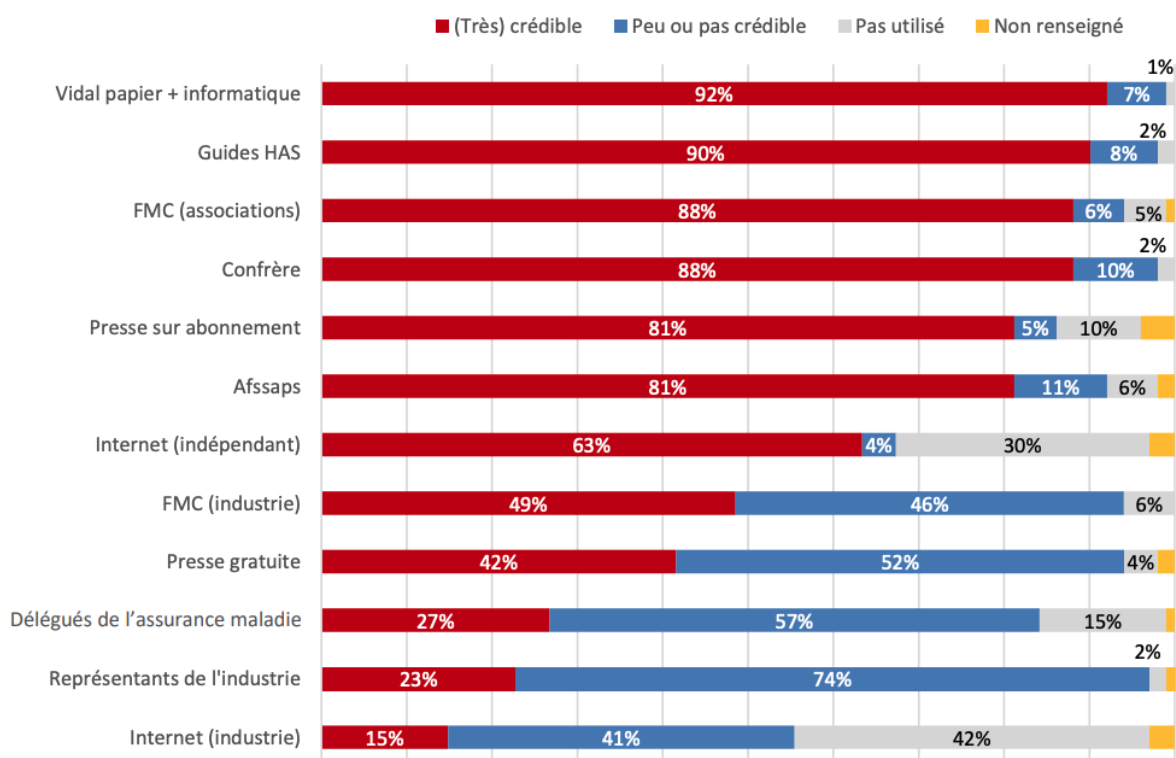


Figure 20 : Crédibilité perçue des différentes sources d'information des médecins généralistes en 2009 (102).

Ces chiffres sont confirmés par le fait que dans la majorité des études et enquêtes traitant de ce sujet, entre 49% et 97% des professionnels de santé ont conscience de l'objectif promotionnel du message véhiculé par les visiteurs médicaux. Dans la majorité des études, plus de 60% des professionnels de santé et des étudiants en santé perçoivent même l'information comme biaisée à cause de cet objectif de ventes (102). D'ailleurs, les médecins, bien que conscients de l'utilité de la visite médicale dans leur formation, sont pour certains assez critiques de celle-ci. En effet, il semble que près de 44% des médecins seraient non satisfaits de la qualité des interactions qu'ils entretiennent avec l'industrie pharmaceutique (104).

Ce double objectif de formation et de ventes a pu amener un risque par le passé que les visiteurs médicaux ne respectent pas au mieux la charte de la visite médicale afin de privilégier l'objectif de vente par rapport à l'objectif de formation. Cependant aujourd'hui, la visite médicale se veut de plus en plus éthique, poussée à la fois par les nouvelles réglementations faisant suite aux différents abus et scandales, mais aussi par une volonté conjointe des différentes professions de santé et de l'industrie pharmaceutique de partager une information médicale et scientifique de qualité, transparente et objective.

Une autre limite de la visite médicale est que les professionnels de santé ont une mauvaise perception de l'impact de la visite sur eux-mêmes. Selon 52% d'entre eux, rencontrer les visiteurs médicaux n'a pas d'impact sur leur prescription alors que seulement 32% des professionnels de santé avouent l'impact que ces visites peuvent avoir. De plus, comme montré

dans la figure 21, ils sont nombreux à penser que les visiteurs médicaux ont un impact sur leur confrère. Les professionnels de santé ont donc le sentiment de ne pas être sensibles personnellement aux messages délivrés par l'industrie pharmaceutique, mais pensent que leurs confrères eux y sont sensibles (102).

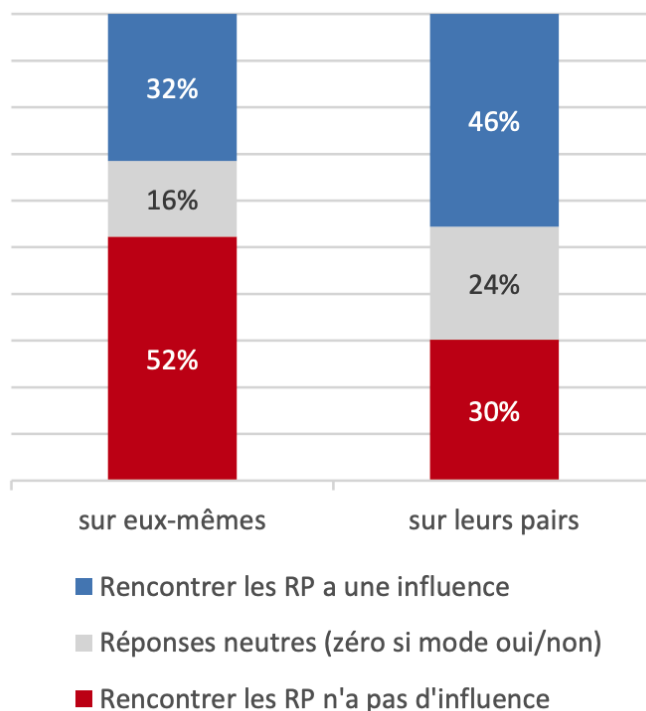


Figure 21 : Perception de l'influence des contacts avec les RP par les professionnels en exercice (102).

Enfin, une autre limite de la visite médicale est le risque de conflits d'intérêts, notamment avec la distribution de cadeaux et d'échantillons. Cependant ce danger est nettement moindre en France que dans d'autres pays du monde grâce aux contrôles et aux différentes lois « anti-cadeaux » qui ont été mises en place. Par exemple, la remise d'échantillon par les visiteurs médicaux est interdite depuis 2004, à moins qu'une demande vienne expressivement du professionnel de santé. Alors le visiteur médical se fait le relai de cette demande et la transmet à son entreprise. Pour ce qui est des cadeaux, tous les avantages en nature ou en espèces sont interdits. Il existe des dérogations à cette interdiction, il est par exemple possible d'indemniser des activités de recherche, des prestations de service, des hospitalités déclarées dans le cadre d'événements professionnels et scientifique, etc. Mais toutes ces dérogations sont strictement contrôlées permettant d'éviter au mieux les conflits d'intérêts (126). Ces contrôles sont de plus une bonne chose, car il a été démontré que les professionnels de santé appréciaient et attendaient ces cadeaux, notamment les « petits cadeaux » comme du matériel de bureau, des supports éducatifs ou des repas offerts. De plus, selon une étude belge en 2014, les professionnels de santé recevant des avantages ou des cadeaux seraient moins critiques sur la qualité de l'information délivrée par les visiteurs médicaux (102,127).

En résumé, la visite médicale s'est grandement améliorée ces dernières années sous l'impulsion des contrôles de plus en plus stricts des pouvoirs publics. Mais malgré cela et tous les avantages qu'elle possède dans la formation continue des professionnels de santé, elle n'échappe pas à certaines limites et certains dangers. C'est donc aux visiteurs médicaux et plus largement à l'industrie pharmaceutique elle-même d'appliquer les bonnes pratiques d'éthique que demande un produit aussi particulier que le médicament.

#### **IV. La visite médicale dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive : recommandations**

La visite médicale a subi de nombreux changements depuis son apparition jusqu'à aujourd'hui. Contrairement à ce qui a été beaucoup écrit et relayé depuis le début des années 2010, la profession de visiteur médical en médecine générale ne semble pas encore destinée à disparaître. En effet, celle-ci a encore beaucoup à apporter aux différents professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins du patient, ainsi qu'aux patients eux-mêmes. Au quotidien, le contact personnel entre deux ou plusieurs personnes est le meilleur moyen d'instaurer une relation de confiance et faire retenir des informations à ses interlocuteurs. La relation entre l'industrie pharmaceutique et les professionnels de santé ne déroge pas à cette règle, car elle permet à l'industrie de fournir, par l'intermédiaire des délégués médicaux, des connaissances essentielles sur les nouveaux médicaments, leurs indications, leurs effets secondaires et leur utilisation appropriée. Elle leur permet aussi de continuer à se former continuellement grâce aux échanges qu'ils auront avec ces visiteurs. Les visiteurs médicaux peuvent aussi jouer un rôle dans la promotion de la santé en fournissant des informations sur la prévention des maladies, les programmes de dépistage et les options de traitements disponibles. Cela peut contribuer à améliorer la prise en charge des patients et à prévenir les maladies. Enfin, les professionnels de la santé peuvent utiliser les informations fournies par les visiteurs médicaux pour mieux suivre leurs patients. Cela peut inclure la surveillance des effets secondaires des médicaments, l'évaluation de l'efficacité du traitement et l'ajustement des plans de traitement en fonction des besoins individuels des patients.

Cependant, pour contrer les limites de la visite médicale vues précédemment, et répondre au mieux aux besoins de santé publique et aux attentes des professionnels de santé, il est nécessaire que celle-ci se réinvente afin de faire perdurer ce mode de communication et d'améliorer les pratiques de tous les interlocuteurs :

- Premièrement, l'industrie pharmaceutique doit continuer à s'appuyer sur la visite médicale pour toutes les raisons évoquées plus haut, mais avec une information plus qualitative et scientifique. C'est ce qui permettra de renforcer encore plus la confiance des médecins envers l'industrie pharmaceutique qui a pu être étiolée par le passé. L'industrie y trouvera son compte aussi, car une information objective, claire et concise, est attendue de la part des professionnels de santé, et pourra donc leur être favorable d'un point de vue commercial. Il paraît indispensable qu'une confiance mutuelle entre les professionnels de santé, les patients et l'industrie pharmaceutique soit établie et

entretenu de manière transparente et éthique afin de garantir des pratiques médicales fondées sur des informations objectives, des décisions de traitement éclairées et une prise en charge optimale des patients. Cette confiance mutuelle doit reposer sur des normes éthiques strictes, une communication ouverte et honnête, ainsi que sur le respect des intérêts et du bien-être des patients avant toute autre considération commerciale. En favorisant une collaboration constructive et transparente, les professionnels de santé, les patients et l'industrie pharmaceutique peuvent travailler ensemble pour promouvoir la santé publique et assurer des soins de qualité.

- Afin de poursuivre le but défini précédemment, il est impératif pour les visiteurs médicaux de diversifier leurs interactions en élargissant leur champ d'action pour inclure de nouveaux professionnels de santé, comme les infirmières et infirmiers par exemple. Ces derniers jouent un rôle crucial dans la prise en charge des patients, souvent au plus près de ces derniers, et voient petit à petit leurs missions se développer. Leur implication dans le processus de traitement et leur compréhension des besoins spécifiques des patients en font des acteurs clés dans le circuit de soins. En établissant des relations avec les infirmières et infirmiers, les visiteurs médicaux peuvent non seulement partager des informations sur le bon usage du médicament, mais aussi obtenir des informations précieuses sur les pratiques de soins, les tendances cliniques et les préoccupations des patients. Cette collaboration renforcée peut conduire à une meilleure coordination des soins, à une utilisation plus efficace des médicaments et à une amélioration globale de la qualité des soins de santé. En outre, en diversifiant leurs visites, les visiteurs médicaux peuvent renforcer leur compréhension des besoins du marché et identifier de nouvelles opportunités de partenariat pour répondre aux besoins changeants du secteur de la santé.
- De la même manière, une collaboration accrue entre les visiteurs médicaux et les pharmaciens d'officine semble essentielle. En effet, les pharmaciens jouent un rôle crucial dans le parcours de soins des patients. Leurs connaissances approfondies des médicaments, de leur utilisation appropriée et des interactions médicamenteuses en font des interlocuteurs précieux pour les visiteurs médicaux. En établissant des relations avec les pharmaciens, les visiteurs médicaux peuvent partager des informations sur les nouveaux médicaments, les indications thérapeutiques et les données d'efficacité, ce qui peut contribuer à une meilleure compréhension et à une utilisation plus sûre des médicaments par les patients. De plus, les pharmaciens sont souvent les premiers points de contact en matière de conseil sur les médicaments et de gestion des traitements. En outre, les pharmaciens peuvent être des alliés précieux dans la promotion de la santé publique et de la prévention des maladies. Leur accès direct aux patients et leur rôle de sensibilisation peuvent être un relai pour diffuser des messages éducatifs sur la santé, encourager la vaccination et promouvoir un mode de vie plus sain.
- L'un des défis majeurs à relever par l'industrie pharmaceutique est d'arriver à toucher les jeunes médecins, moins enclins à recevoir la visite médicale. Pour cela, celle-ci se doit d'avoir un discours plus objectif et scientifique, car ces jeunes professionnels de santé sont plus sensibles à ce discours, et moins à la relation affective qu'entretenaient

leurs prédécesseurs avec les visiteurs médicaux. De plus, l'industrie pharmaceutique se doit de trouver de nouvelles solutions d'interactions digitales avec ces jeunes médecins, car le digital fait désormais partie intégrante de leur vie professionnelle quotidienne. Miser sur ces nouvelles solutions numériques permettrait de renforcer le lien existant et la confiance entre l'industrie pharmaceutique et les professionnels de santé, et d'apporter des solutions éducatives et de formation médicale continue, fournissant un contenu de qualité qui aide les jeunes médecins à rester à jour sur les avancées scientifiques et les meilleures pratiques cliniques.

En suivant ces recommandations, une confiance mutuelle accrue entre l'industrie pharmaceutique, les médecins de toutes générations, les pharmaciens, les infirmières et infirmiers, et les patients serait instaurée. Cette confiance renforcée favoriserait une meilleure intégration des patients dans leur parcours de soins, tout en améliorant le diagnostic de patients présentant des pathologies respiratoires non diagnostiquées. De plus, elle permettrait d'améliorer le contrôle des symptômes et de la maladie, augmentant ainsi la qualité de vie et les chances de survie de ces patients.

## V. Conclusion

En conclusion, l'asthme et la BPCO sont deux maladies respiratoires majeures, entraînant des conséquences importantes pour la santé publique et pour la qualité de vie des patients qui en souffrent. Bien que connues et référencées depuis de nombreuses années, ces maladies connaissent encore aujourd'hui des avancées scientifiques permettant aux professionnels de santé concernés d'avoir toujours de nouvelles clefs pour traiter au mieux leurs patients.

L'un des meilleurs moyens pour les médecins de continuer à se former sur les nouvelles avancées thérapeutiques et de prise en charge a longtemps été les rendez-vous avec les visiteurs médicaux de l'industrie pharmaceutique. Cependant cette profession a connu ces dernières années de nombreux changements. D'abord, l'industrie pharmaceutique a fait le choix de se concentrer de plus en plus sur les aires thérapeutiques à haut potentiel de croissance, notamment les médicaments utilisés à l'hôpital en oncologie ou en immunologie par exemple. Les médecins généralistes devinrent donc de moins en moins visités par l'industrie pharmaceutique. Couplé à cela, l'industrie pharmaceutique a connu ces dernières années de nombreux changements afin de fournir une information de plus en plus contrôlée, éthique et scientifique.

Pour autant, certains laboratoires de l'industrie ont fait le choix de continuer à miser sur la visite médicale en médecine générale, et cela semble être bénéfique dans la formation continue des professionnels de santé, dans la connaissance des patients de leur maladie, ainsi que dans la formation de nouveaux professionnels de santé permettant une prise en charge pluridisciplinaire optimale.

Il est donc important pour l'industrie pharmaceutique aujourd'hui de continuer à investir sur la visite médicale. D'abord pour les patients, qui grâce à la formation continue de leurs professionnels de santé bénéficieront de leurs connaissances mises à jour des dernières avancées thérapeutiques. Mais ils bénéficieront aussi des actions mises en place par l'industrie pour leur permettre de mieux connaître leur maladie, les aider à prendre conscience de l'importance du traitement, et la promotion du bon usage du médicament. Enfin, l'engagement de l'industrie dans une visite médicale fournissant des informations objectives, claires et scientifiques, à l'ensemble des professionnels de santé, y compris les pharmaciens, est crucial. En effet, en raison de leur rôle de premier point de contact médical, les pharmaciens peuvent devenir des partenaires essentiels de l'industrie pharmaceutique et des médecins, contribuant ainsi à une prise en charge optimale des patients asthmatiques et atteints de BPCO.

# Références

1. McLafferty E, Johnstone C, Hendry C, Farley A. Respiratory system part 1: pulmonary ventilation. *Nurs Stand*. 30 janv 2013;27(22):40-7.
2. Qu'est-ce que les voies aérodigestives supérieures (VADS) ? Définition - Cancers de la sphère ORL (voies aérodigestives supérieures) [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancers-de-la-sphere-ORL-voies-aerodigestives-superieures/Les-voies-aerodigestives-superieures>
3. Klossek JM. La physiologie naso-sinusienne. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. janv 1998;38(7):579-83.
4. Richardson M. The respiratory system. Part 1: Nose, pharynx and larynx. *Nurs Times*. 23 mai 2006;102(21):24-5.
5. Hitier M, Loäec M, Patron V, Edy E, Moreau S. Trachée : anatomie, physiologie, endoscopie et imagerie. *EMC - Oto-Rhino-Laryngol*. mai 2013;8(2):1-18.
6. Seikel JA, Drumright DG, Hudock DJ. *Anatomy & physiology for speech, language, and hearing*. Sixth edition. San Diego, CA: Plural Publishing, Inc.; 2021.
7. Vigùè J, Martín Orte E. *Atlas d'anatomie humaine*. Méolans-Revel: Éd. DésIris; 2004.
8. McLafferty E, Johnstone C, Hendry C, Farley A. Respiratory system part 2: gaseous exchange. *Nurs Stand*. 6 févr 2013;27(23):35-42.
9. Organisation Mondiale de la Santé. Asthme. [Internet]. 2023 [cité 1 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
10. Santé Publique France. Asthme. [Internet]. 2023 [cité 1 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/asthme>
11. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. oct 2016;388(10053):1545-602.
12. Collège des enseignants de pneumologie - item 188. 2023;
13. Global Initiative for Asthma - GINA Report [Internet]. 2023 [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf)
14. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. sept 2015 [cité 5 mars 2024];5(S1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alr.21609>
15. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. août 2010;690(1-2):24-39.
16. Dessaint JP, Labalette M. Commutation isotypique vers l'IgE : une séquence ordonnée de contacts intercellulaires et de cytokines appropriées dirige le switch. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. déc 1995;35(6):554-64.
17. Mihalache A. *Revue Médicale Suisse : L'hyperréactivité bronchique et son importance pour le clinicien*. Fitting JW, éditeur. *Rev Médicale Suisse*. 2014;10(451):2190-5.
18. Inserm [Internet]. 2023 [cité 17 mars 2024]. Asthme · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/asthme/>
19. Chabot PF, Crestani PB, Housset PB, Kessler PR, Marquette PCH, Yves P, et al. Collège des enseignants en pneumologie - Explorations Fonctionnelles Respiratoires et équilibre acido-basique. 2017;
20. Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi

des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version longue. *Rev Mal Respir.* déc 2021;38(10):1048-83.

21. Sokol KC, Sharma G, Lin YL, Goldblum RM. Choosing Wisely: Adherence by Physicians to Recommended Use of Spirometry in the Diagnosis and Management of Adult Asthma. *Am J Med.* mai 2015;128(5):502-8.
22. Gershon AS, Victor JC, Guan J, Aaron SD, To T. Pulmonary Function Testing in the Diagnosis of Asthma. *Chest.* mai 2012;141(5):1190-6.
23. Plantier L, Beydon N, Chambellan A, Degano B, Delclaux C, Dewitte JD, et al. Recommandations pour le test de provocation bronchique à la méthacholine en pratique clinique, à partir de l'âge scolaire. *Rev Mal Respir.* sept 2018;35(7):759-75.
24. Cockcroft DW. Direct Challenge Tests. *Chest.* août 2010;138(2):18S-24S.
25. Sala KA, Carroll CL, Tang YS, Aglio T, Dressler AM, Schramm CM. Factors Associated with the Development of Severe Asthma Exacerbations in Children. *J Asthma.* août 2011;48(6):558-64.
26. Tham R, Dharmage SC, Taylor PE, Katelaris CH, Vicendese D, Abramson MJ, et al. Outdoor fungi and child asthma health service attendances. *Pediatr Allergy Immunol.* août 2014;25(5):439-49.
27. Taylor YJ, Tapp H, Shade LE, Liu TL, Mowrer JL, Dulin MF. Impact of shared decision making on asthma quality of life and asthma control among children. *J Asthma.* 3 juin 2018;55(6):675-83.
28. Raheison C, Mayran P, Jeziorski A, Deccache A, Didier A. Patient asthmatique : contrôle, ressenti et observance. Résultats français de l'enquête REALISE<sup>TM</sup>. *Rev Mal Respir.* janv 2017;34(1):19-28.
29. Price D, Fletcher M, Van Der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *Npj Prim Care Respir Med.* 12 juin 2014;24(1):14009.
30. Livre blanc asthme et inégalités [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://splf.fr/wp-content/uploads/2020/11/ASTHME-LIVREBLANC-nov2020.pdf>
31. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 17 mai 2018;378(20):1865-76.
32. Résumé des caractéristiques du produit - VENTOLINE 100 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64720167&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
33. Résumé des caractéristiques du produit - BRICANYL TURBUHALER 500 microgrammes/dose, poudre pour inhalation - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60961427&typedoc=R#RcpPosoAd min>
34. Collège National de Pharmacologie Médicale. Béta-2-stimulants à courte et longue durée d'action [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-2-stimulants-a-courte-et-longue-duree-d-action>
35. Résumé des caractéristiques du produit - SEREVENT DISKUS 50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69163238&typedoc=R#RcpPosoAd>

min

36. Résumé des caractéristiques du produit - SEREVENT 25 microgrammes par dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67274478&typedoc=R>
37. Résumé des caractéristiques du produit - FORADIL 12 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66732677&typedoc=R#RcpIndicTherap>
38. Collège National de Pharmacologie Médicale. Corticoides : Corticoïdes inhalés [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/42>
39. Résumé des caractéristiques du produit - FLIXOTIDE DISKUS 250 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64115257&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
40. Résumé des caractéristiques du produit - BECOTIDE 250 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62013175&typedoc=R>
41. Fiche info - RELVAR ELLIPTA 92 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation, en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64122611#>
42. Résumé des caractéristiques du produit - INNOVAIR 100/6 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60701778&typedoc=R#RcpIndicTherap>
43. Fiche info - ENERZAIR BREEZHALER 114 microgrammes/46 microgrammes/136 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61300756>
44. Fiche info - TRIMBOW 87 microgrammes/5 microgrammes/9 microgrammes, solution pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66710887>
45. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test☆A survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol. janv 2004;113(1):59-65.
46. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JRC, Hillyer EV, et al. The Asthma Control Test™ (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. Prim Care Respir J. 24 févr 2009;18(1):41-9.
47. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, Szeffler SJ, Miller DP, Chipps BE, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR)

- study. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2009;124(5):895-902.e4.
48. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting  $\beta_2$ -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J.* avr 2020;55(4):1901872.
  49. OMS - Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [Internet]. 2023 [cité 10 avr 2024]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
  50. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* mai 2022;10(5):447-58.
  51. Boers E, Barrett M, Vuong V, Benjafield A, Su J, Kaye L, et al. An estimate of the global COPD prevalence in 2050: Disparities by income and gender. In: 0603 - Tobacco, smoking control and health education [Internet]. European Respiratory Society; 2022 [cité 10 avr 2024]. p. 4608. Disponible sur: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.congress-2022.4608>
  52. Inserm [Internet]. 2020 [cité 10 avr 2024]. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco/>
  53. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2019 [cité 10 avr 2024]. BPCO – Causes fréquentes : tabagisme et expositions professionnelles. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2974843/fr/bpco-causes-frequentes-tabagisme-et-expositions-professionnelles](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974843/fr/bpco-causes-frequentes-tabagisme-et-expositions-professionnelles)
  54. Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease - Gold report [Internet]. 2024 [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/GOLD-2024\\_v1.2-11Jan24\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV.pdf)
  55. Ben Saad A, Adhieb A, Migaou A, Mhamed SC, Fahem N, Rouatbi N, et al. Influence de l'intensité de l'intoxication tabagique sur les paramètres de sévérité des exacerbations aiguës de la broncho-pneumopathie chronique obstructive traitées en milieu hospitalier. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2021 [cité 12 avr 2024];38. Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/38/91/full>
  56. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2020 [cité 12 avr 2024]. Les complications de la BPCO : une hospitalisation au cas par cas. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3118953/fr/les-complications-de-la-bpco-une-hospitalisation-au-cas-par-cas](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118953/fr/les-complications-de-la-bpco-une-hospitalisation-au-cas-par-cas)
  57. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. 2022 [cité 13 avr 2024]. Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) - Troubles pulmonaires. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-troubles-apparent%C3%A9s/broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-bpco>
  58. Calverley PM, Albert P, Walker PP. Bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease: use and limitations. *Lancet Respir Med.* sept 2013;1(7):564-73.
  59. HAS - Guide du parcours de soins Bronchopneumopathie chronique obstructive [Internet]. 2019 [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/app\\_323\\_guide\\_bpco\\_actu\\_2019\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/app_323_guide_bpco_actu_2019_vf.pdf)
  60. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PMA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax.* 1 nov 2009;64(11):939-43.
  61. Bhattarai B, Walpola R, Mey A, Anoopkumar-Dukie S, Khan S. Barriers and

Strategies for Improving Medication Adherence Among People Living With COPD: A Systematic Review. *Respir Care*. nov 2020;65(11):1738-50.

62. Barnes N, Calverley PM, Kaplan A, Rabe KF. Chronic obstructive pulmonary disease and exacerbations: Patient insights from the global Hidden Depths of COPD survey. *BMC Pulm Med*. déc 2013;13(1):54.

63. Brightling C, Chorostowska J. Forum of International Respiratory Societies (FIRS). The global impact of respiratory disease. Third Edition. ERS, 2021. 2021 [cité 15 avr 2024]; Disponible sur: [https://www.firsnet.org/images/publications/FIRS\\_Master\\_09202021.pdf](https://www.firsnet.org/images/publications/FIRS_Master_09202021.pdf)

64. Zysman M, Ribeiro Baptista B, Soumagne T, Marques Da Silva V, Martin C, Thibault De Menonville C, et al. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de BPCO en état stable. Position de la Société de pneumologie de langue française. Actualisation 2021. *Rev Mal Respir*. mai 2021;38(5):539-61.

65. Résumé des caractéristiques du produit - ATROVENT ADULTES 0,5 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61267669&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>

66. Résumé des caractéristiques du produit - BRONCHODUAL 50 microgrammes/20 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62652340&typedoc=R#RcpIndicTherap>

67. Résumé des caractéristiques du produit - SPIRIVA 18 microgrammes, poudre pour inhalation en gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60363967&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>

68. Résumé des caractéristiques du produit - STRIVERDI RESPIMAT 2,5 microgrammes/dose, solution à inhaler - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64559568&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>

69. Résumé des caractéristiques du produit - SPIOLTO RESPIMAT 2,5 microgrammes/2,5 microgrammes/ dose, solution à inhaler - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63620349&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>

70. Fiche info - ANORO ELLIPTA 55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67657035#>

71. Fiche info - TRIEXO AEROSPHERE 5 microgrammes/7,2 microgrammes/160 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67721541#>

72. Fiche info - TRELEGY ELLIPTA 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 avr 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63047629#>

73. Surveillance for respiratory hazards in the occupational setting [American Thoracic

Society]. Am Rev Respir Dis. nov 1982;126(5):952-6.

74. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J. 1 sept 2009;34(3):648-54.

75. Camus S, Morin S. HAS - Aide à l'utilisation de questionnaires patients de mesure des résultats de soins (PROMs) pour améliorer la pratique clinique courante - Questionnaires spécifiques pour la prise en charge des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [Internet]. 2021 [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/iqss\\_guide\\_proms\\_specifiques\\_bpco\\_2021.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/iqss_guide_proms_specifiques_bpco_2021.pdf)

76. Burgel PR, Vignier N, Cornaglia J. BPCO. Rev Mal Respir Actual. nov 2020;12:A25-8.

77. Articles L5122-1 à L5122-6 du Code de la Santé Publique - Légifrance [Internet]. [cité 22 avr 2024]. Disponible sur:

<https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA0000006171367/>

78. ANSM [Internet]. 2021 [cité 22 avr 2024]. Le contrôle de la publicité des médicaments - ANSM. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/le-controle-de-la-publicite-des-medicaments>

79. Naves O, Deysson M, Buxeraud J. Information et promotion des médicaments : naissance et évolution de la réglementation. Actual Pharm. févr 2016;55(553):24-6.

80. Décret n°63-253 du 14 mars 1963 AUTORISATION DE PUBLICITE CONCERNANT LES MEDICAMENTS ET LES ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES. 63-253 mars 14, 1963.

81. Décret n°68-499 du 24 mai 1968 PUBLICITE CONCERNANT LES MEDICAMENTS ET LES ETABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES.NOUELLE REDACTION DES ART. R5047, 5047-BIS, R5048-BIS, R5050 A R5053 RELATIFS A LA PUBLICITE, DELIVRANCE DU VISA - Légifrance [Internet]. [cité 22 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000868839>

82. Décret n°76-807 du 24 août 1976 REGLEMENTATION DE LA PUBLICITE PHARMACEUTIQUE,ET DE LA PUBLICITE POUR LES PRODUITS,OBJETS,APPAREILS,METHODES PRESENTES COMME BENEFIQUES POUR LA SANTE,AINSI QUE L'ETIQUETAGE DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES - Légifrance [Internet]. [cité 22 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000861564/>

83. Décret n°87-772 du 23 septembre 1987 MODIFIANT LE CHAP. IV DU TITRE I DU LIVRE V DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE (2EME PARTIE) PORTANT REGLEMENTATION DE LA PUBLICITE DANS LE DOMAINE DE LA PHARMACIE. 87-772 sept 23, 1987.

84. Dillemann G. Revue d'histoire de la pharmacie, 75e année, N. 274, 1987. 1987 [cité 24 avr 2024];75(274). Disponible sur: [https://www.persee.fr/issue/pharm\\_0035-2349\\_1987\\_num\\_75\\_274](https://www.persee.fr/issue/pharm_0035-2349_1987_num_75_274)

85. Les Echos [Internet]. 2001 [cité 24 avr 2024]. Les visiteurs médicaux, une armée au service des labos. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/2001/11/les-visiteurs-medicaux-une-armee-au-service-des-labos-1054500>

86. Définition du métier de visiteur médical - LEEM [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/definition-du-metier-de-visiteur-medical>

87. Coupevent M. LA COMMUNICATION SUR LE MÉDICAMENT [Internet]. 2014 [cité 26 avr 2024]. Disponible sur: <https://dune.univ-angers.fr/fichiers/20051578/2014PPHA2712/fichier/2712F.pdf>

88. Les Echos [Internet]. 2001 [cité 26 avr 2024]. L'indépendance de l'information médicale en question. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/2001/11/lindependance-de-linformation-medecale-en-question-1054501>

89. LEEM. La charte de la visite médicale. Pourquoi et Comment ? déc 2004 [cité 5 mai 2024]; Disponible sur: [https://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/communiques/122\\_61.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/communiques/122_61.pdf)
90. Demure J, Poulain P. Les visiteurs médicaux : de profondes mutations pour un métier en sursis ? In Lyon; 2012 [cité 26 avr 2024]. Disponible sur: <https://ergonomie-self.org/wp-content/uploads/2019/05/acte-54-self-2012-1.pdf>
91. Fleitour G. Visiteurs médicaux, la fin d'un modèle. 27 nov 2015 [cité 26 avr 2024]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/visiteurs-medicaux-la-fin-d-un-modele.N365465>
92. Décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire. 2012-745 mai 9, 2012.
93. Affaire du Mediator : ce qu'il faut savoir avant le jugement attendu lundi. Le Monde.fr [Internet]. 29 mars 2021 [cité 23 avr 2024]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/societe/article/2021/03/29/affaire-du-mediator-ce-qu-il-faut-savoir-avant-le-jugement\\_6074806\\_3224.html](https://www.lemonde.fr/societe/article/2021/03/29/affaire-du-mediator-ce-qu-il-faut-savoir-avant-le-jugement_6074806_3224.html)
94. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. 2011-2012 déc 29, 2011.
95. Berrod N. leparisien.fr. 2019 [cité 23 avr 2024]. Scandale du Mediator : qu'est-ce qui a changé pour la sécurité du médicament ? Disponible sur: <https://www.leparisien.fr/societe/scandale-du-mediator-qu-est-ce-qui-a-change-pour-la-securite-du-medicament-22-09-2019-8157342.php>
96. Décret n° 2012-741 du 9 mai 2012 portant dispositions relatives à la publicité pour les médicaments à usage humain. 2012-741 mai 9, 2012.
97. LEEM. Charte de l'information promotionnelle [Internet]. 2018 [cité 6 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/charte-de-linformation-promotionnelle>
98. Visiteurs médicaux: mais où sont-ils passés? | Egora [Internet]. 2017 [cité 26 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.egora.fr/actus-pro/politiques/visiteurs-medicaux-mais-ou-sont-ils-passes>
99. Idtaleb L, Brocvielle AL. Enquête HAS, IPSOS santé. Certification de la visite médicale. mars 2009 [cité 28 avr 2024]; Disponible sur: [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/enquete\\_has\\_ipsos\\_vm\\_032009.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/enquete_has_ipsos_vm_032009.pdf)
100. Radig P. Une prescription sous influence ? : Enquête d'opinion sur la visite médicale auprès de médecins généralistes du Bas-Rhin. [Strasbourg]: Louis Pasteur; 2008.
101. Gandillet S. Qualité de l'information dispensée par les visiteurs médicaux aux médecins généralistes, réflexions sur l'intérêt de la visite médicale. [Nice]: Nice; 2006.
102. Grenouilleau AS. HAS. Interactions des professionnels de santé avec les représentants de l'industrie [Internet]. 2022 [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/has\\_090\\_rapport\\_revue\\_info\\_promo\\_cd\\_20221208\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/has_090_rapport_revue_info_promo_cd_20221208_vf.pdf)
103. Davenas A. Médecins généralistes et laboratoires pharmaceutiques dans le Val-de-Marne : état des lieux et évolution de leurs relations. [Paris]: Paris Descartes; 2014.
104. Quel avenir pour la visite médicale ? - Smart Pharma Consulting [Internet]. 2021 mai [cité 26 avr 2024]. Disponible sur: <https://smart-pharma.com/wp-content/uploads/2021/05/Lavenir-de-la-visite-m%C3%A9dicale.pdf>
105. Concentrix [Internet]. 2021 [cité 26 avr 2024]. La visite médicale augmentée : le digital au cœur des nouvelles stratégies. Disponible sur: <https://medica.concentrix.com/la-visite-medicate-augmentee-le-digital-au-coeur-des-nouvelles-strategies/>
106. Les maladies respiratoires dans le monde. Forum des sociétés pulmonaires internationales [Internet]. 2013 [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.thoracic.org/about/global-public-health/firs/resources/FIRS-in-French.pdf>

107. La SPLF et un collectif de 24 organisations d'usagers et professionnels de santé appellent à la mise en place d'une stratégie quinquennale pour le droit fondamental de respirer dès les premiers jours du mandat [Internet]. 2021 [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: <https://splf.fr/wp-content/uploads/2021/12/EGSR-Communique%CC%81-De%CC%81cembre.pdf>
108. Medic'AM : médicaments remboursés par l'Assurance Maladie, par type de prescripteur (données interrégimes) - data.gouv.fr [Internet]. [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/medicam-medicaments-rembourses-par-lassurance-maladie-par-type-de-prescripteur-donnees-interregimes/>
109. HAS. Avis de la Commission de la Transparence de RELVAR Ellipta (indication asthme) du 27/06/2018 [Internet]. 2018 [cité 30 mai 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16868\\_RELVAR\\_PIS\\_INS\\_Avis2\\_CT16868.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16868_RELVAR_PIS_INS_Avis2_CT16868.pdf)
110. Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, New J, Gibson JM, McCorkindale S, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. nov 2017;390(10109):2247-55.
111. Swala [Internet]. [cité 28 avr 2024]. L'importance de la formation continue en médecine générale : comment rester à jour avec les avancées médicales ? Disponible sur: <https://www.swala.fr/articles/limportance-de-la-formation-continue-en-medecine-generale-comment-rester-a-jour-avec-les-avancees-medicales-14-2-2024/>
112. Article R4127-11 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000025843562](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025843562)
113. Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. 2019 [cité 28 avr 2024]. Article 11 - Développement professionnel continu. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-generaux-medecins-art-2-31/article-11-developpement-professionnel-continu>
114. Quelle est l'utilité de la visite médicale ? LEEM [Internet]. 2012 [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: [https://www.leem.org/sites/default/files/100questions\\_Leem\\_Fiche-88.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-88.pdf)
115. Mauvais A. Les facteurs qui influencent la prescription de médicaments nouveaux en médecine générale. [Besançon]: France-Comté; 2010.
116. Sinsard S. Vision des laboratoires pharmaceutiques par des internes de médecine générale grenoblois. [Grenoble]: Joseph Fourier; 2012.
117. Nolan P, Carr N, Doran M. Nurse prescribing: the experiences of psychiatric nurses in the United States. *Nurs Stand*. 10 mars 2004;18(26):33-8.
118. Farthing-Papineau EC, Peak AS. Pharmacists' perceptions of the pharmaceutical industry. *Am J Health Syst Pharm*. 15 nov 2005;62(22):2401-9.
119. Alsageer MustafaA, Kowalski StefanR. A survey of pharmaceutical company representative interactions with doctors in Libya. *Libyan J Med*. janv 2012;7(1):18556.
120. Alsageer M, Kowalski S. What do Libyan doctors perceive as the benefits, ethical issues and influences of their interactions with pharmaceutical company representatives? *Pan Afr Med J* [Internet]. 2013 [cité 3 mai 2024];14. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/14/132/full/>
121. Le Guillou F. Le patient devient partenaire de soins [Internet]. Association Santé Respiratoire France. 2018 [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: <https://sante-respiratoire.com/le-patient-devient-partenaire-de-soins/>
122. Van Der Palen J, Thomas M, Chrystyn H, Sharma RK, Van Der Valk PD, Goosens M, et al. A randomised open-label cross-over study of inhaler errors, preference and time to achieve correct inhaler use in patients with COPD or asthma: comparison of ELLIPTA with other inhaler devices. *Npj Prim Care Respir Med*. 24 nov 2016;26(1):16079.

123. Mahay G, Le Brun M, Taillé C. Les exacerbations d'asthme chez l'adulte : prévenir et guérir. *Presse Médicale*. mars 2019;48(3):303-9.
124. Surpas P. Quelle est la place de l'éducation thérapeutique dans la prévention des exacerbations ? *Rev Mal Respir*. avr 2017;34(4):508-13.
125. Darmon D, Belhassen M, Quien S, Langlois C, Staccini P, Letrilliart L. Facteurs associés à la prescription médicamenteuse en médecine générale : une étude transversale multicentrique: *Santé Publique*. 13 août 2015;Vol. 27(3):353-62.
126. CNOP [Internet]. 2022 [cité 5 mai 2024]. Le dispositif anti-cadeaux. Ordre National des Pharmaciens. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/le-dispositif-anti-cadeaux>
127. Cleymans S, Morrens M, Bervoets C. Prescription preferences in antipsychotics and attitude towards the pharmaceutical industry in Belgium. *J Med Ethics*. juin 2017;43(6):359-63.

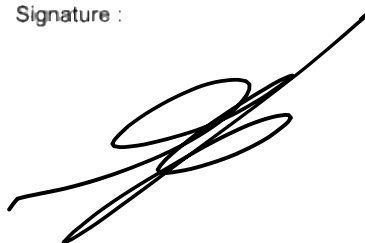
**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussigné (e) ..... Thomas Lavezard .....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21501430 .....

N° Thèse : 79 .....

Nom et Prénom : LAVEZARD Thomas .....

Sujet : Existe-t-il encore un intérêt à la visite médicale en médecine générale :  
l'exemple du marché de l'asthme et de la Bronchopneumopathie Chronique  
Obstructive .....

Tours, le : 25/11/2024 .....

**Le(s) Directeur(s) de Thèse :**  
Nom(s) et signature(s)

Hugo BONSANG



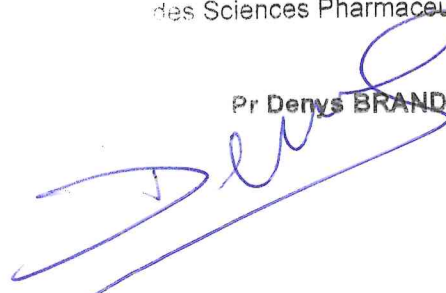
Jackie VERGOTE



**Vu et Transmis :**  
**Le Doyen**

Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant LAVEZARD Thomas

N° 79

#### TITRE DE LA THÈSE

Existe-t-il encore un intérêt à la visite médicale en médecine générale : l'exemple du marché de l'asthme et de la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

#### RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Depuis quelques années, la promotion du médicament s'est orientée vers les médicaments destinés aux hôpitaux, notamment en oncologie ou en maladies rares, réduisant ainsi la visite médicale en médecine générale. En prenant l'exemple de l'asthme et de la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), deux des maladies respiratoires les plus courantes en France avec des conséquences significatives sur la santé publique et la qualité de vie des patients, cette thèse explore l'impact de cette transition sur la formation des professionnels de santé, notamment les médecins généralistes et les pharmaciens, qui étaient traditionnellement informés via la visite médicale. Elle examine également l'effet de la diminution de la visite médicale sur la prise en charge des patients. Il en ressort que, grâce à une information de plus en plus objective et scientifique, la visite médicale reste un moyen efficace de promouvoir le bon usage des médicaments auprès des professionnels de santé et des patients, tout en renforçant la collaboration entre tous les acteurs impliqués dans la prise en charge des maladies respiratoires.

#### MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Asthme, BPCO, Visite médicale, Promotion du Bon Usage du Médicament, Médecine générale, Formation continue

#### JURY

**PRÉSIDENT :** Madame VIAUD-MASSUARD Marie-Claude, Pharmacien, Professeur d'université, Faculté de Pharmacie de Tours

**MEMBRES :**

- Monsieur BONSANG Hugo, Pharmacien, chef de produit chez les laboratoires Servier
- Madame VERGOTE Jackie, Pharmacien, Maître de conférences de la Faculté de Pharmacie de Tours
- Madame LAUDE Priscille, Pharmacien, experte en pharmacovigilance pour la société Calypse

**DATE ET LIEU DE SOUTENANCE.** Vendredi 25 octobre 2024, Université de Tours, UFR Pharmacie